Machine Translated by Google

Molekylær neurobiologi (2026) 63:316
https://doi.org/10.1007/s12035-025-05589-8

ANMELDELSE

Autismens neuroimmunologi

Jeet Varia1 · Martha Herbert2,3 · Brian Hooker1

Modtaget: 9. august 2025 / Accepteret: 26. november 2025
© Forfatteren(e) 2025

Abstrakt

Ændringer og fejltilpasninger i immunsystemet er fortsat nogle af de mest kontroversielle begreber inden for autismespektrumforstyrrelse (ASF). Ikke desto mindre bekræfter stadigt flere beviser, at meget af det, ASF involverer, ikke er relateret til en statisk encefalopati-baseret model af autisme, men snarere til konsekvenserne af miljømæssige påvirkninger og komplekse og dynamiske psykologiske og fysiologiske processer, der involverer den indbyrdes afhængighed mellem nerve-, immun- og værtsmikrobiomet.

Denne narrative gennemgang giver en konceptuel ramme, fokuserer på klinisk forskning og er skrevet til specialister og ikke-specialister. For at give adgang til tværfaglige perspektiver med vidtrækkende, banebrydende implikationer for alle mennesker med autismespektrumforstyrrelser (ASF). Med udgangspunkt i historiske, epidemiologiske og ætiologiske grundlag uddyber vi en nutidig forståelse af immunsystemet i patofysiologien af ASF. Teoretisk og videnskabelig diskurs om forholdet mellem immunsystemet, nervesystemet og værtsmikrobiota i homeostase/allostase, neurologisk udvikling samt psykologisk og fysiologisk sundhed og sygdom gives også. Som grundlag for konceptuelle fremskridt, der beskriver sammenkoblingen, indbyrdes afhængigheden og interferensen med eller undertrykkelsen (som det ville være tilfældet for autoinflammatoriske og autoimmune tilstande) af nervesystemet og værtsmikrobiota af immunsystemet, og rollen af disse interaktioner i patogenesen af ASF. Dette giver os en platform til ikke blot at undersøge immunsystemets rolle i ætiologien, patogenesen og patofysiologien af autismespektrum (ASF), men også til at forstå sociale og højere bevidsthedsprocesser hos individer på spektret. Endelig fremhæver vi, ud fra et neuroimmunologisk perspektiv, behovet for en holistisk tilgang på tværs af flere skalaer til at forstå og udvikle fremtidige terapeutiske modaliteter til at adressere de centrale symptomer på ASF, der går ud over det nuværende reduktionistiske og *"magiske kugle"* medicinske paradigme.

Nøgleord Autismespektrumforstyrrelse · Immunsystemet · Neuroimmunologi · Tarm-hjerne-aksen · Bioregulatoriske systemmedicin

Indledning

I 1910'erne introducerede den schweiziske psykiater Eugen Bleuler begrebet autisme for at henvise til det, han identificerede som en af symptomerne på skizofreni [63]. En grundlæggende beskrivelse af autismespektrumsymptomer blev senere udviklet i 1920'erne af Sucharew [496] efterfulgt af systematiske caserapporter af Kanner [262] og Asperger [30] i 1940'erne. Kanner og Asperger lagde grundlaget for at skelne mellem autisme og skizofreni i børneårene.

* Brian Hooker
brian.hooker@childrenshealthdefense.org

1 Børns Sundhedsforsvar, Franklin Lakes, NJ, USA

2 Life University, Marietta, Georgia, USA

3 Higher Synthesis Foundation, Cambridge, MA, USA

[552], senere præciseret i 1980'erne med 3. udgave af The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III) [20, 455]. Over tid førte autismens tilsyneladende heterogene karakter i klinisk præsentation, ætiologi, underliggende neurobiologi og sværhedsgrad til adoptionen og den almindelige brug af udtrykket autismespektrumforstyrrelse (ASF) [347]. Dette udtrykker et skift fra kategoriske begreber om autistiske syndromer til et dimensionelt begreb inden for den større ramme af neurologiske udviklingsforstyrrelser (NDD).

Den nuværende konsensus definerer ifølge National Institute of Mental Health (NIMH) autismespektrumforstyrrelse (ASF) som *"en neurologisk og udviklingsmæssig lidelse, der påvirker, hvordan mennesker interagerer med andre, kommunikerer, lærer og opfører sig"* [394]; mens de nuværende diagnostiske kriterier for ASF ifølge DSM-V [19] angiver, at et barn skal have vedvarende underskud inden for social kommunikation og interaktion samt begrænset gentagen adfærd og interesser. Andre lidelser, der deler

Published online: 20 December 2025

Machine Translated by Google

Karakteristika ved ASD omfatter Aspergers syndrom, Retts syndrom, Landau-Kleffner syndrom, Fragilt X-syndrom, Hellers syndrom (disintegrativ lidelse i barndommen) og gennemgribende udviklingsforstyrrelse, ikke andetsteds specificeret [247].

ASD karakteriseres bredt som en neuropsykiatrisk lidelse, mens dens manifestation er et psykiatrisk syndrom [464]. Dens mest alvorlige manifestation kunne indikere, som Eugen Bleuler først identificerede, *"en nyfødts tendens til at vende sig væk fra virkeligheden og trække sig tilbage til en subjektiv verden"* [64]. Nuværende evidens fra den virkelige verden dokumenterer, at forældre i et betydeligt antal tilfælde er vidne til forekomsten af ASD-adfærdsfænotyper hos normale babyer, der har nået alle tidligere udviklingsmilepæle [38, 181, 324, 327, 575]. Mens tidligere undersøgelser antydede, at regressive former for debut ikke var almindelige ved ASD, tyder nyere undersøgelser på, at forekomsten er ret høj og kan være underrapporteret. For eksempel rapporterer Ozonoff et al. [405] en 88% regressiv ASD-fænotype i en systematisk undersøgelse af spædbørn med og uden en familiehistorie med ASD. Ændringer i de postnatale eller tidlige udviklingsperioder omfatter dramatiske abnormiteter i social interaktion og tilbagetrækning (dvs. mangel på pardannelse, *"afvendelige øjne"* [111] og mangel på neonatal imitation [452]), forringelser i verbal og nonverbal kommunikation og et begrænset repertoire af interesser og aktiviteter [42], samt at søge og finde trøst i gentagne adfærdsmønstre. Babyer, unge og voksne med ASD rapporteres også at have vanskeligheder med følelsesbearbejdning, især problemer med at genkende og skelne følelser hos andre [83].

Voksende beviser viser, at meget af det, ASD involverer, ikke er relateret til en statisk eller fikseret encefalopati-baseret model af autisme, men snarere til konsekvenserne af en funktionsfejl i allostase-systemerne [491], primært medieret gennem miljømæssige belastninger og mangler, hvilket fører til dårlig tilpasning og patologi i immunsystemet såvel som metaboliske processer. Reaktion på akut eller kronisk stress fremmer allostase eller tilpasning og fremmer overlevelse ved at beskytte kroppen mod skader og adaptive reaktioner, som den har immunologisk hukommelse til [356]. Men når de allostatiske systemer overbelastes ud over et *"vippepunkt"*, fungerer evnen til at reagere akut og passende dårligt, og hvis den immunologiske hukommelse er til en inflammatorisk eller autoimmun reaktion i nervesystemet, kan den kortsigtede stresseffekt forværres til en kronisk sygdomsproces [357], hvilket genererer heterogene ASD-adfærdsfænotyper med heterogenitet, der stammer fra interindividuelle systemforskelle.

Denne gennemgang sigter mod at bevæge sig ud over genetisk determinisme til epigenetisk regulering og dens modulering ved akut og kronisk miljømæssig toksisk eksponering og skade på immunsystemet hos personer med autismespektrumforstyrrelser. Historisk set gik dokumentationen af psykologiske træk i vid udstrækning forud for dokumentationen af fysiologiske og genetiske ASD. De patologiske mekanismer, som vi uddyber, involverer imidlertid interagerende sæt af komplekse *"helkrops"* -psykologiske og fysiologiske processer langs tarm-hjerne-aksen (GBA), der påvirker individer med ASD i forskellige hastigheder, med forskellige ligevægte eller setpunkter sammenlignet med neurotypiske personer. Virkelige og kliniske tegn på feber er blevet rapporteret fra starten af ASD-symptomer [359], hvilket ville indikere en inflammatorisk reaktion i dens ætiologi. Adskillige immunologiske abnormiteter er blevet påvist både i det perifere og centrale nervesystem (CNS) for patogenesen af ASD [178].

Rollen af giftige forbindelser og deres ophobning i centralnervesystemet (CNS) samt deres rolle i neurodegenerative sygdomme og ikke-destruktive sygdomme (NDD'er) har været anerkendt i mange årtier [266]. ASD blev dog ikke anset for at være forbundet med tab eller dårlig tilpasning af immunsystemets funktion, da en funktionsfejl i CNS, som blev anset for at være kilden og lokuset for autisme, blev forstået som beskyttet mod immunpåvirkninger af barrierer.

Hvis man tager den kritiske rolle af miljømæssige påvirkninger i patogenesen af ASD a priori, og bidragene fra sådanne påvirkninger til immundysfunktion skal anerkendes, bliver immunsystemets rolle altafgørende i dets patofysiologi. Dette er blevet gennemgået siden 2000'erne af Pardo og kolleger [410, 411], Anderson et al. [24], Patterson [414] og Ashwood og kolleger [29, 403], blandt andre. Ikke desto mindre er ændringer og maladaptation af immunsystemet, herunder både adaptive og medfødte systemer, stadig nogle af de mest kontroversielle koncepter inden for ASD [428]. Byggende på dette banebrydende arbejde giver denne gennemgang en opdateret og aktuel kommentar til immunsystemets og neuroimmunologiens roller inden for en bredere miljømæssig *"eksposom"* -ramme i patologien og patofysiologien af ASD. Faktisk har hjernen siden 1960'erne næsten aksiomatisk været betragtet som et immunprivilegeret sted [473]. I løbet af det seneste årti har stigende beviser imidlertid afdækket immunsystemets betydelige rolle i centralnervesystemets sundhed og funktion samt sygdom.

Denne artikel fokuserer på klinisk forskning og er skrevet til specialister og ikke-specialister for at give adgang til tværfaglige perspektiver med vidtrækkende, banebrydende implikationer for alle personer med autismespektrumforstyrrelser (ASF). Denne udvikling er et resultat af et samspil mellem udvidelsen af værktøjer til observation, undersøgelse, eksperimentering og referencerammer, samt store ændringer i sociale og miljømæssige livsvilkår og en betydelig stigning i autismeprævalensen. Vi fremhæver den nuværende state-of-the-art og beskriver sammenkoblingen, den indbyrdes afhængighed og interferensen med eller undertrykkelsen (som det ville være tilfældet for autoinflammatoriske og autoimmune tilstande) af nervesystemet og værtsmikrobiotaen af immunsystemet samt rollen af disse interaktioner i patogenesen af ASF. Vi begynder med de epidemiologiske, genetiske og miljømæssige faktorer.

Machine Translated by Google

grundlaget for sårbarhed over for autismespektrumforstyrrelser (ASF), og på dette grundlag vende vores opmærksomhed mod den aktuelle videnskabelige diskurs vedrørende forholdet mellem immunsystemet, nervesystemet og værtens mikrobiota i homeostase/allostase, neurologisk udvikling samt psykologisk og fysiologisk sundhed og sygdom. Dette giver os en platform for ikke blot at undersøge immunsystemets rolle i ætiologien, patogenesen og patofysiologien af ASF, men også for at forstå sociale og *"bevidsthedsprocesser på højere niveau"* såsom kognition, sætninger og selvbevidsthed hos individer på det autistiske spektrum.

Vi fremhæver også behovet for en holistisk tilgang på tværs af flere skalaer til forståelse og udvikling af fremtidige terapeutiske modaliteter for ASD [219], hvilket i høj grad kan fremmes gennem multidimensionel omics-teknologi og en bioregulatorisk systemtilgang (BrSYS). I betragtning af ASD's heterogene natur og den sårbare natur hos individer på spektret støtter og fremhæver vi også ikke-farmakologiske, ernæringsmæssige, botaniske og *"sind-krop"* terapeutiske modaliteter, især i betragtning af den voksende mængde videnskabelig litteratur, der dokumenterer virkningen af mange af disse tilgange på neuroplasticitet, immunfunktion og GBA. Optimalt set ville flere interventioner med lavrisikoprofiler synergistisk væves ind i en individualiseret dynamisk strategi, der er skræddersyet til den specifikke, normalt multisystemiske, række af sårbarheder hos hver person, for ikke blot at give exceptionelle sikkerhedsprofiler, men også gå ud over et reduktionistisk farmakologisk medicinsk paradigme, med kapacitet til ikke blot at afhjælpe symptomerne på ASD, men også at vende dens kerne-fænotyper.

Epidemiologiske præambler for ASD

ASD har komplekse heterogene kliniske manifestationer [45], en stærk bias mod mænd og en bred overlapning med adskillige neuropsykiatriske lidelser. ASD-fænotyper (social-kommunikationsforstyrrelser og begrænsede, repetitive adfærdsmønstre) er almindeligvis forbundet med intellektuelle handicap, angst, depression, epilepsi, ADHD (attention deficit hyperactivity disorder), søvnforstyrrelser, dyspraksi og mangel på verbal kommunikation [40]. Den betydelige forekomst af fysiologiske komorbiditeter ved ASD fremhæves også [276] af rapporter om øgede forekomster af kroniske fysiske helbredstilstande på tværs af alle organsystemer hos autistiske børn, unge og voksne [565]. Dette kan bredt undergrupperes som relateret til gastrointestinale [74] og metaboliske lidelser [174]; immunforstyrrelser (allergier, infektioner, primær immundefekt og autoimmune sygdomme) [240]; og motoriske/koordinationsforstyrrelser [368].

ASD er ikke strengt taget forbundet med mental retardering, og nogle personer på ASD-spektret er yderst dygtige. Nonverbale personer med ASD kan også være veltalende og udtryksfuld gennem assistance og teknologier, der letter stavning og indtastning [250]. Selvom en person, der ikke kan tale, kan antages at mangle den kapacitet til symbolsk tankegang, der ligger til grund for sprog, er verbal tale kun ét middel til udtryksfuldt sprog, og læsefærdigheder ved hjælp af nonverbale midler er blevet omfattende rapporteret hos ikke-talende personer med ASD [250]. For eksempel har nogle lært at kommunikere ved at pege på bogstaver i alfabetet. Denne metode forbliver kontroversiel, fordi den kræver hjælp fra en anden person, der teoretisk set kunne få dem til at pege på bogstaver [316]. En undersøgelse offentliggjort i 2020 af Jaswal et al. [251] brugte hovedmonteret øjensporing til at undersøge kommunikativ handlekraft i en stikprøve på ni ikke-talende autistiske personer.

Forskerne målte den hastighed og nøjagtighed, hvormed individer kiggede på og pegede på bogstaver, mens de besvarede nye spørgsmål. Deltagerne pegede på omkring ét bogstav i sekundet, lavede sjældent stavefejl og fikserede visuelt på de fleste bogstaver i omkring et halvt sekund, før de pegede på dem. Derudover afspejlede deres svartider planlægnings- og produktionsprocesser, der er karakteristiske for flydende stavning hos ikke-autistiske maskinskrivere. Disse fund fra Jaswal et al. ville gøre en indikativ redegørelse for deltagernes præstation usandsynlig og en generel afvisning af assisteret autistisk kommunikation uberettiget.

Selvom autismespektrumforstyrrelser (ASF) kan indebære udsøgte evner og usædvanlige evner inden for opfattelse og tankegang, kan tilstanden også indebære stor lidelse for individer på spektret såvel som for familien og det bredere samfund. I en beskrivende undersøgelse rapporterer Weitlauf et al. [571] , at op til 25 % af 726 deltagere med ASF har alvorlige handicap og kræver betydelig støtte og 24-dages pleje. Siegel et al. [486] rapporterer, at 11 % af børn med ASF bliver psykiatrisk indlagt i USA før de fylder 21, og Lui et al.

[317] rapporterer, at unge med autismespektrumforstyrrelser (ASF) tilgik skadestuetjenester fire gange så ofte som unge uden autismespektrumforstyrrelser. Afhængigt af sværhedsgraden og de interventionsstrategier, der anvendes, kan nogle børn med autismespektrumforstyrrelser udvikle sig til uafhængige og indbyrdes afhængige voksne med fuldtidsbeskæftigelse og selvforsyning; dette er dog sjældent tilfældet. Desuden bliver der også et klart behov for at adressere ikke kun de centrale karakteristika, men også dybere eksistentiel lidelse og ensomhed for en voksende og sårbar voksenpopulation med autismespektrumforstyrrelser [227], og problemer kan relateres til psykosocial belastning1 [103, 286].

ASD forblev en relativt ukendt lidelse, der ramte færre end 1 ud af 2.500 børn indtil 1980'erne [388].
Nuværende estimater fra CDC [331, 484] og nationale

[1] For eksempel tab og forandring, valgfrihed versus tab af kontrol, selvets værdighed, en følelse af fundamental ensomhed, ændret kvalitet af relationer, søgen efter mening, mystikken om det, der synes ukendeligt, og dødsangst.

Machine Translated by Google

og statslige estimater af voksne foretaget af Dietz et al. [121] viser, at i USA har op til henholdsvis 1 ud af 31 børn og 1 ud af 45 voksne autismespektrumforstyrrelser. Denne tilsyneladende dramatiske stigning i autismespektrumforstyrrelser ifølge CDC-overvågningsstudier [338] i løbet af de sidste fem årtier har fremkaldt en ophedet debat i det akademiske og medicinske samfund. Mens de brede kliniske manifestationer af autismespektrumforstyrrelser er forblevet stort set uændret siden Kanners og Aspergers første beskrivelser. Børn født fra midten til slutningen af 1990'erne var særligt mere tilbøjelige til at blive identificeret med ASD, med en udvidelse af det autistiske spektrum ved de nye DSM-IV (1994) [449] og DSM-5 (2013) kriterier [39], øget bevidsthed om autisme blandt offentligheden og sundhedspersonale [65] og udvidet diagnose og forskellige metodologiske faktorer i observations- og epidemiologiske studier [389]. Baseret på autismetilfælde identificeret fra 1990 til 2006 i databaser fra California Department of Developmental Services, anslog Hertz-Picciotto et al., at ændret alder ved diagnose forklarede en stigning på 12% eller en stigning på 56%, inklusive mildere tilfælde [225].

En stigende forekomst af autismespektrumforstyrrelser (ASF) falder også sammen med en epidemi af kroniske børnesygdomme i USA, som hver især har sit eget sæt diagnostiske kriterier. I øjeblikket rapporterer CDC, at op til 2 ud af 5 amerikanske elever i alderen 6 til 17 år har kroniske helbredsproblemer såsom astma, diabetes eller epilepsi [84]. Dette repræsenterer igen en dramatisk stigning fra estimater på 18 ud af 1000 børn, der rapporteres at have sådanne tilstande tilstrækkeligt alvorligt til at forstyrre sædvanlige daglige aktiviteter i 1960'erne [424] , og estimater på 1 ud af 100 til 1 ud af 25 børn under 16 år, der har en alvorlig kronisk sygdom i 1980'erne [202]. I 2011, baseret på en national undersøgelse af børns sundhed fra 2007, anslog Bethell et al., at 54 % af amerikanske børn havde mindst 1 ud af 20 kroniske helbredstilstande og/eller var i risiko for at få det. udviklingsforsinkelser [55]. Baseret på undersøgelser foretaget af Ullah og Kaelber [545] mellem 2016 og 2018, anslås det, at 40 % af børn og unge har mindst én kronisk sygdom, herunder fedme, eksem, astma, fødevareallergier, ADHD og forhøjet blodtryk.

En stigende, ofte medicinsk kompliceret og aldrende global befolkning med autismespektrumforstyrrelser har også økonomiske konsekvenser. For de personer med autismespektrumforstyrrelser, der er identificeret fra I perioden 1990-2019 blev de livslange sociale omkostninger (medicinske, uddannelsesmæssige, produktivitets- og plejeomkostninger) for USA anslået til at være mere end 7 billioner dollars i 2019-dollars [80]. Som diskuteret af Cakir et al. [80], vil det forventede omkostningsestimat for ASD i USA stige til 11,5 billioner dollars i 2019-dollars, selvom man antager, at stigningstakten i prævalensen af ASD er statisk i det næste årti (2020-2029).

Disse tal er ikke unikke for USA. Autisme betragtes ofte internationalt som det dyreste handicap [244]. I Storbritannien er de samlede årlige omkostninger for Børn med ASD er 4,3 milliarder dollars, mens det for voksne rapporteres at være 40,5 milliarder dollars [288]; og de nationale omkostninger ved ASD i Australien anslås at ligge mellem 4,5 og 7,2 milliarder dollars [236].

Grundlaget for ASD: fra genetisk til miljømæssig og gen/miljø Ætiologier

Den igangværende debat om stigningen og forekomsten af autismespektrumforstyrrelser (ASF) i næsten et halvt århundrede kan forbindes med det centrale videnskabelige dogme om, at ASF er en stærkt arvelig genetisk sygdom i hjernen. Den nuværende professionelle standard for behandling udspringer faktisk af den genetiske fortællings statiske encefalopati-baserede model for autisme. Selvom NIH, Autism Speaks og Simons Foundation har brugt over 1 milliard dollars på genetisk forskning i autisme i løbet af de sidste 10 år, er der ikke blevet etableret utvetydige beviser for, at en genetisk sammenhæng er *"hardwired"* [218]. Desuden har genetiske undersøgelser ikke formået at give en enkelt terapi til behandling af kernesymptomerne.

Konkordans (fælles diagnose) hos 90% af enæggede (identiske tvillinger) og 10% af dizygote (tvillinger med to vægge), offentliggjort i 1970'erne, blev oprindeligt brugt til at retfærdiggøre et intensivt fokus på genetik med udelukkelse af miljømæssig påvirkning [150]. Disse fund er endnu ikke blevet bekræftet. For eksempel rapporterede Hallmayer et al. [195] i 2011 om det hidtil største tvillingestudie og rapporterede en lavere enæggede og højere dizygote konkordans. Deres resultater viste en mindre forskel mellem autismerater hos enæggede sammenlignet med tvillinger med to vægge, med 55% varians for streng autisme og 58% for ASD forklares af fælles miljøfaktorer med en moderat genetisk arvelighed på 37-38% [195]. I 2014 konkluderede Gaugler et al. [166] ved hjælp af en epidemiologisk stikprøve fra Sverige , at autismens genetiske arkitektur har en snæversynet arvelighed på ÿ52,4%, hvoraf det meste skyldes de almindelige variationer og sjældne de novo mutationer.

Genomdækkende associationsstudier (GWAS) ved hjælp af store kohorter og tætte datasæt, herunder Autism Genetic Resource Exchange, Simons Simplex Collection, Autism Genome Project, Autism Case-control og Autism Center of Excellence, har afsløret et utal af gener impliceret i autisme [179]. Ved gennemgang af GWAS rapporterer Glessner et al. [179] , at de novo-varianter, selvom de er yderst sjældne at finde tilbagevendende, spiller en stærk rolle, men bør placeres i kontekst af den genbaserede mutationsrate og konkluderer, at: *"den realitet, at hundredvis af beskedne, almindelige og sjældne/stærk impact/delvist penetrerende varianter findes i overflod i hvert genom."* En nylig undersøgelse af Zhang et al. [598] fandt, at udviklingsbaner og polygen arkitektur af autisme varierer med alder ved diagnose. Disse fund kunne

Machine Translated by Google

delvist forklare de varierende genetiske korrelationer mellem de forskellige GWAS'er af autisme og mellem autisme og forskellige psykiske lidelser.

Samlet set tyder disse resultater på, at miljøfaktorer kan supplere, snarere end erstatte, genetiske faktorer, i den videre vurdering af den ætiologiske risiko for ASD [568]. Faktisk peger en voksende mængde beviser på et stærkt samspil mellem miljømæssige påvirkninger og epigenetik [118] i patofysiologien af ASD [189, 536], hvor kronisk og akut multifaktoriel eksponering for xenobiotika forekommer i peri- eller postnatal eller endda før undfangelse. Fuller et al. [159] rapporterer, at op til ni millioner dødsfald om året (16 % af alle dødsfald på verdensplan) alene tilskrives luft-, vand- og jordforurening. Dette er ikke overraskende, når man tager i betragtning, at nutidens typiske, moderne kost og livsstil er ødelagt af ultraforarbejdet og næringsfattig mad [309, 362] og eksponering for kemikalier, der er nye i naturen, gennem kemikalier i kosmetik, plejeprodukter, byggematerialer til husholdningen, agrokemikalier, aerosoler og lægemidler, samt elektromagnetisk eksponering i hjemmet, skolen og på arbejdspladsen.

Videnskabelig litteratur, der spænder over mange årtier, peger på eksponering for ikke-metaboliske tungmetaller såsom kviksølv [53, 167, 273] og aluminium [138, 139, 482]. Nylig metaanalyse af Stojsavljeviÿ et al. [504] og O'Connor et al.
[399] indikerer, at Hg-koncentrationerne var højere hos børn med ASD end hos børn uden i case-control-studier; dog manglede der storstilede longitudinelle data. Begge har en lang miljømæssig arv fra minedrift i Nordamerika og har haft udbredte anvendelser som adjuvanser i biologiske lægemidler, der anbefales under graviditet og til spædbørn [53, 62, 99, 168, 235, 273, 274]. Andre implicerede tungmetaller, igen uden metabolisk funktion i menneskekroppen, omfatter cadmium, bly og arsen [123], som alle findes i forurenede Superfund-områder. Alle disse metaller er meget neurotoksiske og er kendt for at forårsage neurologiske udviklingsunderskud [602]. Energi, porphyrin og neurotransmitterhomeostase er de vigtigste metaboliske veje, der påvirkes af eksponering for tungmetaller. Forskellige lægemidler, der tages af mødre under graviditet, er impliceret i ætiologien af ASD og er detaljeret beskrevet i systematiske reviews og metaanalyser, herunder: antibiotika baseret på tolv studier (6.264.831 patienter), når de tages i alle trimestre [335]; acetaminophen, baseret på fem studier (2.647.536 patienter), især i tredje trimester [256]; antidepressiva fra 10 studier, inklusive en metaanalyse af 6 case-control-studier (117.737 patienter) i alle trimestre eller før graviditet [361]; og antikonvulsive midler (10 studier, 54.747 patienter), især valproat, carbamazepin og oxcarbazepin [304].

Foster- og nyfødte kan også udsættes for toksiner fra industrikemikalier [60]. Duque-Cartagena et al.
[130] giver en systematisk gennemgang af 27 studier og en metaanalyse af 22 studier. Disse studier omfattede 1.289.183 deltagere og 129 miljøforurenende stoffer og indikerede positive sammenhænge mellem nitrogendioxid, kobber, mono-3-carboxypropylphthalat, monobutylphthalat og PCB 138 samt udviklingen af ASD.

Systematisk gennemgang og metaanalyse har også impliceret polyfluorerede stoffer [21], polyklorerede biphenyler [360] og blødgørere som ftalater [252] og bisphenol A [595]. Alle disse kemikalier er kendt for at være hormonforstyrrende kemikalier og kan forstyrre den normale immunfunktion i hjernen, hvilket fører til kronisk eller overdreven neurologisk inflammation. Virkningerne af deres tidlige eksponering på neurologisk udvikling fortjener yderligere undersøgelse, især de kumulative virkninger af prænatal og postnatal eksponering, med passende opmærksomhed på eksponeringsvurdering og relevante præ- og postnatale konfunderende faktorer. Mere forskning er også nødvendig for at udforske følsomme undergrupper eller potentielle formildende faktorer såsom amning og næringsindtag, hvilket vil kræve større og mere forskelligartede prøver.

Organofosforforbindelser (OP) er en klasse af acetylcholinesterasehæmmere, der anvendes i agrokemikalier (pesticider, insekticider, herbicider og fungicider) og har en lang historie i kemisk krigsførelse som neurotoksiner [435]. Nogle kroniske sygdomme, der manifesterer symptomatologi, der overlapper med ASD, såsom Golfkrigssygdom, er (i det mindste delvist) blevet tilskrevet OP-eksponering [248, 534, 593]. En foreslået ætiologisk rolle for glyphosat for ASD er for nylig blevet foreslået af Seneff, Kyriakopoulos og Nigh [475] og González et al. [183]. Glyphosat er en meget anvendt aktiv ingrediens i landbrugsherbicider, der hæmmer biosyntesen af aromatiske aminosyrer i planter ved at målrette deres shikimat-signalvej [461]. Shikimat-signalvejen er ikke til stede hos pattedyr i sig selv; signalvejen er dog til stede i tarmbakterier [468]. Walsh, Hill og Ross [562] fremsætter yderligere hypoteser og undersøger glyphosats potentiale til at hæmme væksten eller funktionaliteten af gavnlige mikrober i tarmen.

Derudover kan glyphosat erstatte glycin i proteinsyntesen og dermed skabe potentiel kaos [476].

Studier, der strækker sig over mange årtier, har vist, at eksponering for lavfrekvent elektromagnetisk stråling (EMF) kan ødelægge DNA-kæder, beskadige proteiner, endda øge blod-hjerne-barrierens permeabilitet, forstyrre søvn og forårsage træthed, hukommelses- og koncentrationsproblemer (ADHD) [498]. Herbert og Sage [220, 221] gennemgik de patofysiologiske skader på centrale cellulære processer, der er forbundet både med ASD og med de biologiske virkninger af EMF-eksponeringer, der bidrager til kronisk forstyrret homeostase og menneskers sundhed [386]. Epidemiologiske studier har også vist en klar sammenhæng mellem moderens

immunaktivering (MIA) og skizofreni eller autisme hos afkommet [137]. Maternele autoimmune lidelser, allergier, astma, akut stress og eksponering for miljøforurenende stoffer er blevet forbundet med en øget risiko for ASD og

Machine Translated by Google

skizofreni [137]. Ny forskning tyder på lignende sammenhænge for lidelser som cerebral parese og aldersrelaterede neurodegenerative sygdomme, hvilket placerer MIA som en faktor i hjernens respons på kumulativ livstidseksponering for miljømæssige påvirkninger [290].

Immun- og nervesystemet: "Relationssystemer"

I en abstrakt forstand siger det nuværende dogme, at immunsystemet har til opgave at overvåge og fortolke skader og potentielle trusler (dvs. toksiner, patogener og sår) fra den ydre verden og iværksætte passende defensive handlinger. Dette ville omfatte et sofistikeret medfødt og adaptivt forsvarssystem til at modvirke miljømæssige skader med succes. Samtidig overvåger det også de indre organers tilstande, herunder nervesystemet, fremmer modstandsdygtighed over for stress og opretholder homeostase og har en essentiel rolle i allostase og helingsresponser [438]. Det er værd at bemærke, at en generel evolutionær tendens indikerer en omvendt korrelation mellem evnen til at regenerere beskadigede/tabte kropsdele og udviklingen af et avanceret immunsystem [3]. Den samme abstrakte indramning af immunsystemet gælder også for nervesystemet, især CNS, som behandler information fra den ydre og indre verden og kommanderer reaktioner-

tioner til eksterne og interne stimuli for at opretholde homeostase, allostase og overlevelse.

Homeostase involverer opretholdelse og forsvar af vitale fysiologiske variabler såsom blodtryk og blodsukker. Walter Cannon definerede først dette koncept i 1929 som princippet bag fysiologisk regulering [149]. Senere, i slutningen af 1980'erne, opfandt Sterling og Eyer udtrykket allostase for at afspejle den proces, hvor adaptive organismer skal være i stand til at ændre de forsvarede niveauer af en eller flere regulerede parametre efter behov for at tilpasse sig nye eller skiftende miljøer [357]. Allostatiske systemer fremmer tilpasning til stressfulde oplevelser og er generelt mest nyttige, når de hurtigt mobiliseres og afsluttes.

Men når de varer ved uden at ophøre, kan der opstå potentielt irreversible sygdomstilstande. Allostatiske processer kan underminere mental og fysisk sundhed, primært på grund af deres virkninger på hjernens plasticitet, immunforsvaret, mikrobiomet og metabolisk patofysiologi [489]. Sin-gletary [491] giver en integrerende model af ASD som en lidelse med allostatisk overbelastning, der forstærker de neurobiologiske sårbarheder, der generelt anses for at bidrage primært til udviklingen af autisme. Derudover har HPA-aksen traditionelt været fokus for stresspatofysiologisk forskning i ASD; beviserne for HPA-akse-dysregulering i autisme er dog inkonsekvente [520]. Makris et al. [334] giver en opdateret opsummering af resultaterne vedrørende ændringer i stresssystemet ved autismespektrumforstyrrelser, herunder immunsystemets centrale rolle, HPA-akse-ANS-koordination og den mulige rolle af stress i tidligt liv i dysreguleringen af stresssystemet.

Homeostase i nervevævet kontrolleres af gliaceller (astrocytter, mikroglia) og mastceller, residente og invasive immunceller (f.eks. T-celle- og B-cellelymfocytter, neutrofiler, dendritiske celler, makrofager, mastceller); samt immunsignalerings- og inflammatoriske regulatorer (f.eks. kemokiner og cytokiner). Immunsystemet er essentielt for normal sund funktion og den neuroinflammatoriske respons [1] og tumorimmunovervågning [495]. Det kan dog også fungere som et tveægget sværd og udvise komplementære og hæmmende funktioner [592].

For eksempel er kronisk aktivering af immunsystemet blevet fremhævet som en faktor, der udløser selvforstærkende sygdomsprocesser gennem mislykket nedlukning af stressresponsive hormonsystemer [136]. Immundysfunktion og neuroinflammatoriske komponenter er også forbundet med adskillige neurodegenerative sygdomme, herunder Alzheimers sygdom og Parkinsons sygdom [214, 300].

I forlængelse af og som gennemgået af Hiller-Sturmhöfel og Bartke [232], er CNS og det kirtelagtige endokrine system tæt forbundet og danner det neuroendokrine system. Hormoner kan produceres af endokrine kirtler i hypothalamus, hypofysen, binyrerne og kønskirtlerne [287]. I dette system kan den *"neurale del"* genkende sit miljø, huske det og påvirke det endokrine system, som fungerer som den *"biokemiske eksekutor"* [101]. Sammen med det neuroendokrine system syntetiserer, lagrer og udskiller immunceller også forskellige hormoner, der er identiske med dem, der udskilles af endokrine kirtler. Disse omfatter proopiomelanocortin-hormonerne (f.eks. endorfin), skjoldbruskkirtelsystemets hormoner, væksthormoner, prolaktin, melatonin, histamin, serotonin og katekolaminer [101]. I den immun-endokrine akse kan immunceller genkende og lagre informationen (immunhukommelse) og udføre de kommandoer, der fremkaldes af genkendelsen. Immunceller er også mobile, hvilket betyder, at de kan optræde hvor som helst i organismen under lokale faktorer, der tiltrækker dem, f.eks. i tilfælde af inflammation. Blalock teoretiserer yderligere, at

Immunsystemet kan betragtes som et *"sanseorgan"*, der bruger de samme signaler og receptorer som det neuroendokrine system [61] til at informere hjernen om dets bredere eksterne og interne miljø, herunder parasitter og toksiner. Faktisk har neuroimmunologi fastslået, at nervesystemet og immunsystemet er to funktionelt relaterede fysiologiske og komplementære *"relationssystemer"*, der arbejder tæt sammen [105]. Dette kan sammenlignes med dybe funktionelle relationer mellem andre systemer, såsom struktur (skelet-metal, muskulært) og metabolisk/fysiologisk vedligeholdelse (fordøjelses-, respirations-, nyre-, endokrine, kardiovaskulære, hæmopoietiske og reproduktive).

Machine Translated by Google

Endelig viser det sig, at nervesystemet og immunsystemet tilsvarende kontrolleres af og er involveret i at kontrollere en kompleks, dynamisk og forskelligartet sammensat mikrobiota med residens i forskellige nicher i menneskekroppen, hvilket ikke blot omfatter mave-tarmsystemet, men også mundhulen, næsepassagerne, lungerne, huden, håret, blæren og vaginaen [97]. Ikke alene hjælper immunceller og mikrobiota med at kontrollere infektioner og malignitet, men immuncellernes ekstraordinære plasticitet og motilitet og deres afhængighed af den meget dynamiske mikrobiota bygger også bro mellem stort set alle fysiologiske systemer, hvilket gør immunsystemet og mikrobiotaen til centrale regulatorer af værtshomeostase [27].

Immunsystemets indbyrdes afhængighed, Mave-tarm- og neurale systemer

En forståelse af mikroorganismers rolle i sygdomme gav anledning til *"kimteorien",* som blev etableret i det nittende århundrede [306], og mikroorganismers centrale rolle i sygelighed og dødelighed i børn under den industrielle revolution er veldokumenteret [231]. Infektionssygdomme i denne periode blev primært medieret gennem dårlig sanitet, utilstrækkelige affaldshåndteringssystemer og vandforsyning, fattigdom og afsavn [243, 294]. I sammenstilling har nyere opdagelser i løbet af de sidste tre årtier afsløret, at menneskekroppen rummer et mangfoldigt økosystem af symbiotiske mikroorganismer, herunder bakterier, vira og svampe, samlet kendt som mikrobiota eller mikrobiomet, som er afgørende for normal sundhed og velvære og for forebyggelse af sygdomme [119]. Mikroorganismers evne til selektivt at kolonisere den menneskelige niche afspejler deres evolutionære tilpasning og resulterer i gensidige interagerende processer, der danner en enkelt samlet proces [37] og superorganisme (eller *"holobiont")* [67, 340, 501].

Det mest undersøgte mikrobiom i menneskekroppen findes i mave-tarmkanalen (GI). Gastrointestinale slimhindeoverflader er tæt forbundet med de mest talrige og forskelligartede mikrobielle samfund i menneskekroppen [328]. Den nuværende konsensus implicerer fire fremtrædende bakterielle *rækker* i tarmen, dvs. *Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria* og *Bacteroides* [97]. Stress kan påvirke balancen i mikrobiomet væk fra homeostase. Det er værd at bemærke, at selvom mange udløsere for sygdom er blevet identificeret, vides der langt mindre om udløserne for en naturlig tilbagevenden til homeostase [444]. Immunsystemet lærer at tolerere den dynamiske udvikling af kommensale mikrobiota og reagere passende på patogener og antigener; til gengæld er værtens mikrobiota en integreret del af at uddanne immunsystemet til at fungere korrekt [342].

Fra dette synspunkt repræsenterer interaktionerne mellem immun-mikrobielle systemer det mest iøjnefaldende sæt af anti-udnyttelsestilpasninger involveret i menneske-mikrobiel symbiose [119].

Der er stadig debat og kontroverser om, hvilke mekanismer der ligger til grund for erhvervelsen af mikrobielle samfund. Det er fortsat uklart, om pionerkolonisering starter i fosterlivet (dvs. hypotesen om " *kolonisering* in utero"), eller om den forekommer under fødslen og den tidlige postnatale periode (dvs. *"steril livmoderparadigme")* [423, 502, 503]. Desuden fremstår maternelle antistoffer som en nøglespiller i udformningen af de indledende interaktioner med mikrobiotaen [27].

GBA [100, 301, 350] danner en essentiel forbindelse mellem to vigtige systemer i nervesystemet – nemlig CNS og det enteriske nervesystem (ENS), samt tarmmikrobiomet og metabolomet [440]. ENS repræsenterer et indbyrdes afhængigt og omfattende netværk af nerveceller i tarmen. Dets lokale komplementkomponent fungerer som en vagtsom vagtpost for et dynamisk og udviklende miljø i mave-tarmkanalen [586]. Selvom det nu betragtes som en tredje gren af det autonome nervesystem (ANS), er ENS blevet omtalt som den *"anden hjerne"* [171], baseret på dets størrelse, kompleksitet og lighed i neurotransmittere og signalmolekyler med hjernen [171]. Da ENS-neuroner ikke strækker sig ind i tarmlumen, er deres evne til at registrere mikrobiotaen indirekte, enten ved hjælp af mikrobielle molekyler, der har trængt ind i epitelbarrieren, eller ved at registrere gennem selve epitelcellerne [330]. ENS ses som en perifer forlængelse af det limbiske system ind i tarmen, hvor det er tæt udsat for vores komplekse indre miljø, herunder kraftige mekaniske, (bio)kemiske og mikrobielle påvirkninger [584]. GBA repræsenterer i bund og grund den tovejskommunikation mellem CNS

og ENS, der forbinder hjernens følelsesmæssige og kognitive centre med perifere tarmfunktioner. GBA spiller en kritisk rolle i integrationen af eksterne og interne ændringer i miljøet og opretholdelsen af kroppens homeostase. Der er faktisk en voksende anerkendelse af, at GBA er en kritisk regulator af neurologiske funktioner og en mellemmand til neurotoksicitet fra miljømæssige stressfaktorer såsom lægemidler, miljøforurenende stoffer og kostfaktorer [115]. Interaktioner repræsenterer et system med tovejskommunikationskanaler og flere feedback-loops. GBA-krydstale forekommer via flere kanaler, med hurtig neuronal signalering primært via vagusnerven, såvel som tarmforbindelsen (via den semi-autonome ENS), med mere forsinket feedback opnået gennem neuroendokrine og neuroimmune signaler ind i kredsløbet [351, 506] i form af tarmafledte neurotransmittere (dopamin (DA), serotonin (5-HT), GABA og histamin), hormoner og inflammatoriske mediatorer (dvs. cytokiner). 90% af vagusfibrene mellem tarm og hjerne er afferente, hvilket tyder på, at hjernen er mere en modtager end en sender, hvad angår kommunikation mellem hjerne og tarm [54].

Ikke desto mindre indikerer prækliniske studier destabilisering af mikrobiel diversitet og forstyrret mikrobiom (kaldet dysbiose) efter akut hjernetraume og kronisk fysiologisk sygdom.

Machine Translated by Google

stress [264, 270], hvilket tyder på, at centralnervesystemet (CNS) spiller en afgørende rolle i dette GBA-samspil. GBA er ikke kun vigtig for velvære, men også en bro til vores forståelse af homeostase, tilpasning, sygdom og forbindelsen mellem krop og sind [506]. Stigende beviser implicerer GBA i patogenesen af flere kroniske sygdomme, herunder inflammatorisk tarmsygdom, cøliaki, allergier, astma, metabolisk syndrom, hjerte-kar-sygdomme og fedme [51], samt patologien af adskillige neurologiske og psykiatriske lidelser. GI-dysbiose er også impliceret i ætiologien af ASD [437, 560], og børn med ASD oplever ofte kroniske GI-symptomer (f.eks. diarré, forstoppelse, oppustethed og gastroøsofageal refluks [561]). Derudover er der observeret en stærk positiv korrelation mellem sværhedsgraden af GI-symptomer og sværhedsgraden af ASD-symptomer [533].

I 2010 anbefalede et ekspertpanel fra American Academy of Pediatrics kraftigt yderligere undersøgelse af rollen af gastrointestinale abnormiteter i patofysiologien af ASD [74].

Epidemiologisk sammenhæng er dog ikke bevis for årsagssammenhæng. Zhao et al. [599] understreger behovet for store, målrettede mekanistiske studier, såsom longitudinel tarm-mikrobiomprofilering, in vivo-modeller af ÿ-synuclein-udbredelse og integrerede immun-metabolit-analyser, for at belyse signalveje langs tarm-hjerne-aksen. Et bemærkelsesværdigt pilotstudie af Fouquier et al. [152] undersøgte effekter på studiestedet og longitudinelle analyser af adfærdsændringer med tarm-mikrobiomet hos autister med neurotypiske kontroller i Arizona og Colorado. Forskere rapporterede, at tarm-mikrobiomet hos personer med autismespektrumforstyrrelser (ASF) var påvirket af studiestedets placering samt sværhedsgraden af gastrointestinale symptomer, og at ikke-ASF-relaterede forskelle i tarm-mikrobiomets sammensætning på studiestedet kan bidrage til inkonsistente resultater i litteraturen vedrørende sammenhængen mellem tarmmikrobiom og ASF.

To vigtige grænser i CNS og GBA er blod-hjerne-barrieren (BBB) og tarm-blod-barrieren (GBB) [330]. Integriteten af både GBB og BBB er blevet rapporteret at være forringet hos personer med ASD [526]. BBB udgør den største grænseflade mellem blodet og hjernen og adskiller hjernens interstitielle væske fra blodplasmaet [2]. I sygdomstilstande fører nedbrydning og dysfunktion af BBB til lækager af uhensigtsmæssige såvel som skadelige blodkomponenter til CNS, cellulær infiltration og unormal transport og clearance af molekyler. Nedbrydning af BBB kan føre til neurotoksiske ophobninger af fibrin, trombin og plasmin samt ekstravasation af røde blodlegemer, frigivelse af hæmoglobin og jern(II), hvilket forårsager reaktive iltarter (ROS), som alle kan skade dopaminerge neuroner [513]. Ligesom ethvert andet organ er hjernen vaskulariseret fra den omgivende vaskulære plexus under embryogenesen, og BBB tempereres af kroppens immunsystem fra embryonisk udvikling [513]. Både arteriolar- og kapillærkarvæggene er dækket af astrocytiske endefødder og glia limitans. Komponenter i den neurovaskulære enhed, herunder glatte muskelceller, pericytter (murale celler) og astrocytter, har alle neuronal innervation. Sweeney et al. [513] gennemgår omfattende involveringen af BBB-nedbrydning og dysfunktion i neurologiske underskud og andre patologier, herunder kroniske tilstande (Alzheimers sygdom, Parkinsons sygdom, amyotrofisk lateral sklerose og multipel sklerose), samt akutte CNS-lidelser såsom slagtilfælde, traumatisk hjerneskade, rygmarvsskade og epilepsi. GBB, dvs. tarmepitelet, er en meget dynamisk struktur, der anslås at forny sig fuldstændigt hver 4.-7. dag og spiller en vigtig rolle i homeostase [400]. Svækket tarmepitelbarrierefunktion er blevet foreslået som en mulig kilde til kronisk inflammation i skizofreni [400] og ASD [208] og udviklingen af autoimmune sygdomme [23]. Der er dog stadig store huller i vores forståelse af, hvordan specifikke mikrobielle forbindelser påvirker menneskelige tilstande. Sammenhængene mellem niveauer af cirkulerende metabolitter og hjernefunktion er vanskelige at fortolke uden kendskab til i det mindste BBB-permeabilitet. Derudover har mange af de aktuelt foreslåede mediatorer af mikrobiota-tarm-hjerne-signalering ingen kendte receptorer i CNS.

Patofysiologien ved ASD

Fra et patofysiologisk perspektiv er maladaptation af inflammationsprocesser et almindeligt træk ved mange akutte og kroniske neurodegenerative sygdomme [22, 213] og ikke-degenerative sygdomme [254]. Immunforstyrrelser blev først beskrevet hos personer med autismespektrumforstyrrelser i 1977 af Stubbs et al. [509]. Siden da har en voksende mængde forskning, der spænder over næsten et halvt århundrede, implicerer oxidativ stress, mitokondriel dysfunktion og inflammatoriske processer, samt kronisk og systemisk immunforstyrrelse i patofysiologien ved autismespektrumforstyrrelser. Disse kan bredt karakteriseres som neuroinflammation (encephalitis) og autoimmun encephalitis, der involverer henholdsvis det medfødte og adaptive immunsystem [140, 358, 403, 467] (fig. 1). Derudover indikerer en voksende mængde beviser indflydelsen af tarmmikrobiotaen og mikrobielle signalmolekyler og metabolitter (f.eks. galdesyrer, kortkædede fedtsyrer og tryptofanmetabolitter) på neurologisk udvikling og adfærd. Mange undersøgelser har vist, at tidlig kolonisering, leveringsmåde og antibiotikaforbrug signifikant påvirker udviklingen af tarmmikrobiomet og starten på ASD [516]. Mange forfattere spekulerer i, at dysbiose i tarmmikrobiota kan være central for ætiologien og patogenesen af ASD [74, 207, 234, 241, 417, 436, 507, 516]. Men som diskuteret af White [578] og Beopoulos [52], er en alternativ (eller måske komplementær) hypotese, der også undersøges her, at det kan være en sekundær konsekvens af immunpatologi i mave-tarmkanalen og ENS [73, 395, 398].

Machine Translated by Google

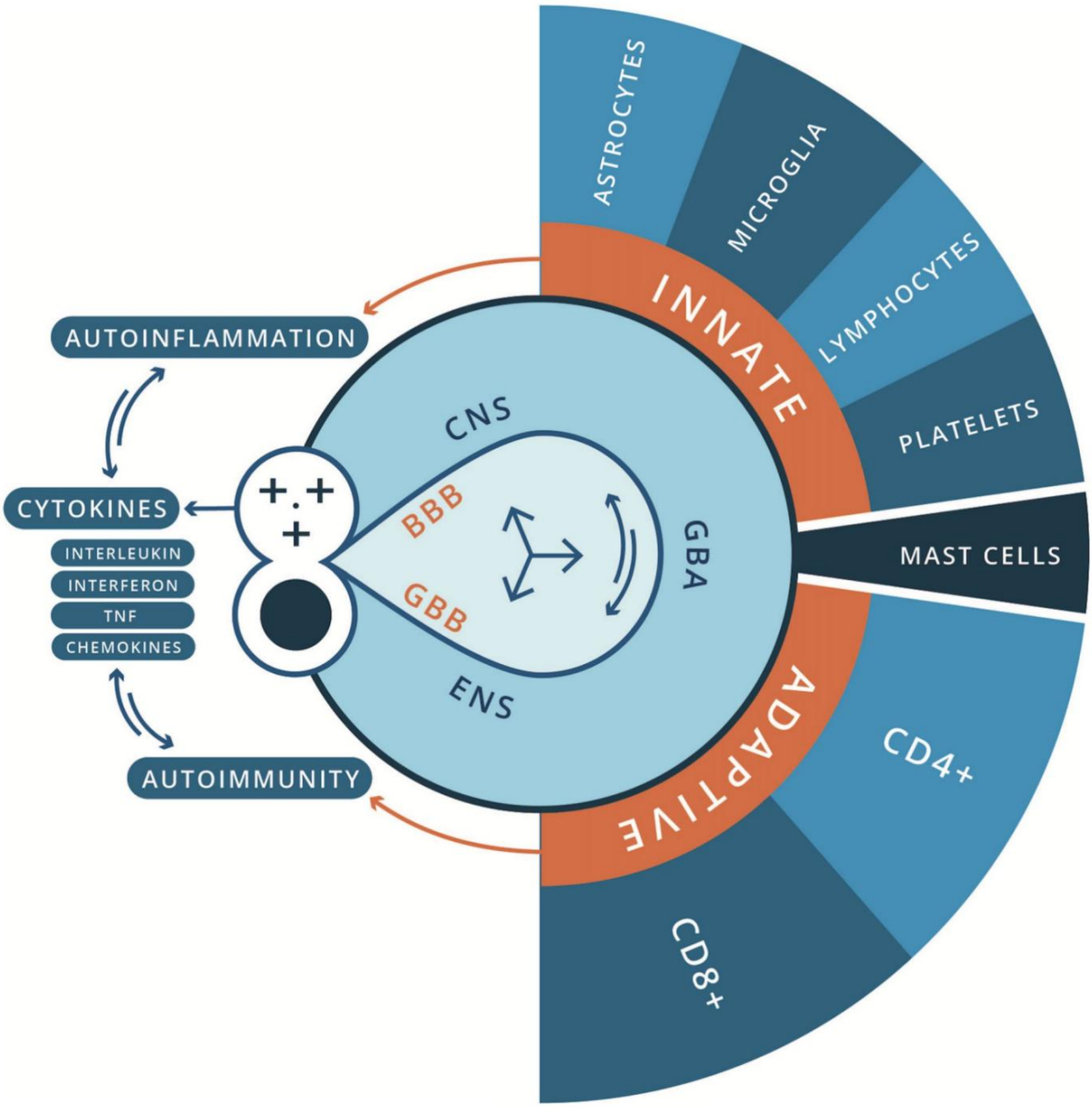

Fig. 1 Forstyrrelser i neuroimmunsystemet og autismespektrumforstyrrelser

I forbindelse med lidelser i centralnervesystemet er der rapporteret om abnormiteter i immunceller i hjernens medfødte og adaptive immunceller hos børn og voksne diagnosticeret med ASD. Dette omfatter gliaceller (dvs. mikroglia, astrocytter og oligodendrocytter), monocytter, naturlige dræberceller (NK), trombocytter, mastceller og dendritiske celler [24, 29, 410, 411]; og T-celler (f.eks. CD4+T-hjælperceller (Th) (vigtigste linjer inklusive Th1, Th2, Th17, Treg) [233] og CD8+lymfocytter (Tc) (vigtigste linjer inkluderer Tc1, Tc2, Tc9, Tc17, Tc22) [293, 521]) og regulatoriske B-cellelymfocytter [382]. Det er værd at bemærke, at immunhukommelsen var lang. menes at være begrænset til det adaptive immunsystem; stigende beviser tyder dog på, at koncepter om et trænet immunsystem også gælder for det medfødte immunsystem. Netea et al. [387] gennemgår de stigende beviser for, at celler i det medfødte immunsystem, som mangler antigenspecificitet, klonalitet og levetid hos T-celler og B-celler, har en vis evne til at huske. Denne egenskab ville give monocytter, makrofager og NK-celler mulighed for at opretholde homeostase/allostase ved forbedret responsivitet, når de igen støder på xenobiotisk skade. Mange forskere har også undersøgt utallige kemiske budbringere og signalering.

Machine Translated by Google

kaskader, der regulerer pro- og antiinflammatoriske processer, for deres rolle i ætiologien af ASD og som biomarkører for CNS-patologi. De omfatter for eksempel cytokiner (såsom interleukin (Il), interferon, tumornekrosefaktor (TNF) og kemokiner [596]), neurotrofiske faktorer (f.eks. nervevækstfaktor (NGF) og hjerneafledt neurotrofisk faktor (BDNF)) [319] og insulinlignende vækstfaktor-1 (IGF-1)

[209]. Parallelt fremhæver den nuværende forskning også rollen af neurotransmittere (f.eks. serotonin, dopamin, norepinephrin, acetylcholin, oxytocin, endogene opioider, kortisol, histamin, glutamat og GABA) [302, 341] i patofysiologien af ASD. Alle disse molekyler er ikke begrænset til kun at modulere statiske neuroner; de modulerer også mobile immunceller. Deres rolle fra et neuroimmunologisk perspektiv ville være vigtig, og der er fremlagt beviser for deres involvering i patofysiologien af ASD. Dette ville indikere en generel afvigelse fra hjernens biokemiske homeostase. Også relevant er kønsbias, og kønshormoners rolle i patogenesen af ASD (mandlig bias), og autoimmune lidelser (kvindelig bias) er blevet veldokumenteret og også yderligere udforsket som en mulig sammenhæng mellem disse lidelser. Med alt dette sagt er det bemærkelsesværdigt, at der ikke er fundet nogen universel eller robust biologisk signatur eller biomarkør for ASD. Dette tyder på, at der ikke findes en enkelt specifik *"kemisk eller immunologisk ubalance"* i centralnervesystemet hos alle autistiske individer.

ASD, inflammation og oxidativ stress

Oxidativ stress kan defineres som en ubalance mellem prooxidanter og antioxidanter, hvilket resulterer i en skadelig virkning på cellen forårsaget af reaktive iltarter (ROS) og reaktive frie radikaler [490]. Alle disse molekyler produceres under aktiviteten af peroxisomer, endoplasmatisk retikulum, proteasom og mitokondrier *(PERM)* [91]. Chirum-bolo og Bjørklund [91] introducerer *"PERM-hypotesen"* for at beskrive det komplekse dynamiske system som en enkelt mastertuner af cellulær beslutningstagning. Forfatterne fremhævede, at dette systems evne til at tilpasse sig stressfaktorer, belastninger og stimuli kan ligge i dets kaotiske adfærd, hovedsageligt dannet af synkroniserede oscillerende mekanismer, der involverer calciumsignalering, ROS og mitokondriepolarisering.

Nyere forskning tyder på, at mitokondrier ligger ved hjertet af immuniteten og spiller en nøglerolle i medfødte og adaptive immunresponser [25, 364, 570]. Det vil sige, at mitokondriesignalering dikterer makrofagpolarisering og -funktion og er nødvendig for reaktioner på aktivatorer af medfødt immunsignalering. Mitokondrie-ROS regulerer Th (T-hjælper) celleaktivering, differentielle metaboliske veje regulerer CD4+ celledifferentiering, og mitokondriemetabolisme regulerer CD8+ hukommelsesdannelse [570].

Hanaford og Johnson [199] gennemgår præklinisk og klinisk evidens for immunsystemets rolle i patogenesen af mitokondriel dysfunktion og sygdom. Nuværende viden fremhæver en forstyrret mitokondriefunktion i immunceller ved forskellige immunologiske sygdomme [570]. Andre psykiatriske sygdomme forbundet med mitokondrielle lidelser omfatter bipolar lidelse, angstlidelser, skizofreni og autismespektrumforstyrrelser [339].

Adskillige studier har antydet, at redox-ubalance og oxidativ stress er integrerede dele af ASD-patofysiologien [24, 59, 457, 458, 546] og inflammatoriske reaktioner [487].
Betydelige procentdele af ASD-patienter udviser perifere markører for mitokondriel energimetabolisme dysfunktion [430], såsom forhøjede laktat-, pyruvat- og alaninniveauer i blod, urin og cerebrospinalvæske [157]; serumcarnitinmangel [147, 157]; og øget oxidativ stress [157, 407]. Nyere beviser fra post mortem-studier af autistiske hjerner peger på abnormiteter i mitokondriefunktionen som mulige efterfølgende konsekvenser af immundysregulering og ændret calciumsignalering [407]. Børn med ASD anses for at være mere sårbare over for oxidativ stress.

på grund af deres ubalance i intracellulære og ekstracellulære glutathionniveauer og nedsat glutathionreservekapacitet. Ghanizadeh et al. [173] diskuterer glutathions rolle i forbindelse med ASD, herunder dets involvering i neurobeskyttelse mod oxidativ stress og neuroinflammation.

Medfødt immunforstyrrelse i encefalitis og autismespektrumforstyrrelser

Nuværende forskning tyder på, at medfødte neuroimmune reaktioner spiller en væsentlig patogen rolle hos en udefineret andel af autistiske patienter [548]. Gliaceller (herunder astrocytter, mikroglia [443] og oligodendrocytter [483]), naturlige dræberceller (NK) [135], mastceller [90], dendritiske celler [95] og blodplader [110] spiller centrale, men forskellige roller i forskellige udviklingsstadier af det føtale og neonatale nervesystem. Derfor ville immunsystemet have eksplicitte og vigtige roller i patogenesen af enhver neuroudviklingssygdom, især dem, hvis ætiologi er rodfæstet i miljømæssig xenobiotisk skade. Desuden er det i den udviklende hjerne vigtigt at bemærke, at energibehovet i den hurtige postnatale vækstperiode skyldes en hurtig udviklingsprogression, overvejende drevet af den komplicerede modning og forfining af eksisterende neuroner, da neurogenese primært forekommer før fødslen. Cantando et al. [82] uddyber samspillet mellem astrocytter, mikroglia og metabolisk dysregulering i forbindelse med autismespektrumforstyrrelser (ASF'er) og afslører et komplekst landskab for deres potentielle bidrag til patogenesen af disse neurologiske udviklingstilstande.

Patofysiologien af gliaceller ved ASD

Mikroglia er de vigtigste makrofager i hjernen, der fungerer som den første forsvarslinje mod skader og infektioner.

Machine Translated by Google

CNS [348]. Derudover rapporteres mikroglia at være nervesystemets *"elektrikere"* [186] og har en vigtig funktion i dannelsen af et netværk af immunkomponenter i CNS og ENS [185, 210, 465]. Nye kontroverser er også opstået, såsom spørgsmålet om, hvorvidt mikroglia er aktive eller reaktive aktører i neurodegenerative sygdomstilstande, eller om de selv kan være *"ofre"* [185]. Den nuværende konsensus indikerer, at mikroglia både spiller en fremtrædende rolle i neurologiske udviklingsprocesser som synaptisk beskæring og neuronal netværksmodning [376] og er involveret i neurodegenerative sygdomme [185]. Mikroglia inducerer dannelsen af både hæmmende (I) og exciterende (E) synapser i hippocampus som regulatorer af fysiologisk homeostase [456]. Desuden viser Haruwaka et al. [204] ved hjælp af *in-vivo* -billeddannelse i gnavermodeller, at mikroglia spiller en dobbelt rolle i at opretholde BBB-integritet. Deng et al. [116] uddyber yderligere, hvordan tarmmetabolitter direkte kan regulere mikroglias funktionelle tilstande, eller indirekte regulere dem via GBA, og deres rolle i patogenesen af neurodegenerative sygdomme og ikke-destruktive sygdomme (NDD'er). Mikroglial dysfunktion ved ASD rapporteres at være svækket eller overdreven synaptisk beskæring, forstyrrelse af hjernens excitation *vs.* inhibering (E *vs.* I eller E/I) balance [141, 284, 296, 305, 325, 426, 587]. Mikrogliale abnormiteter er blevet identificeret ved ASD, herunder i tæthed, funktion og morfologi i hjernen [141, 296], mangelfuld mikroglia autofagi [284] og patologiske mekanismer, der involverer andre hjerneresidente gliaceller (dvs. astrocytter og oligoden-drocytter) [325, 425, 587].

Astrocytter udgør mindst halvdelen af det menneskelige hjernevævsvolumen, og indtil for få årtier siden antog man, at de primært ydede strukturel, metabolisk og funktionel støtte til neuroner [419]. Nyere opdagelser har identificeret flere funktionaliteter hos astrocytter ud over primære støttende roller, herunder homeostatiske (molekylære, cellulære og netværks-, systemiske, organ-, metaboliske) og defensive processer i CNS [550, 559]. I hjernen er astrocytter involveret i kontrollen af synapsedannelse, neurogenese og hjernens vaskulære tonus [245]. De kan ikke kun have skadelige virkninger i form af at forværre neuroinflammation og hæmme synaptisk spiring eller axonvækst, men også gavnlige virkninger i form af antiinflammation og neurobeskyttelse [127]. Hjernefysiologi og farmakologisk forskning indikerer yderligere, at vågenhed og søvn afhænger af astroglia calciumsignalering [66, 418]. Astrocytter anses også for at være essentielle for modning, vedligeholdelse og regulering af BBB i den sunde hjerne [127]. Som diskuteret af Pociÿtÿ et al. [429] vides der imidlertid kun lidt om virkningerne af astrocyt-secernerede faktorer på BBB's integritet under fysiologiske forhold. Ændringer i neuron-astrocyt-partnerskabet er dukket op i litteraturen og har vist sig at ligge til grund for hjernelæsioner i så forskellige patologier som hjernetumorer, Alzheimers sygdom og amyotrofisk lateral hjerneskade. sklerose [413]. Astrocytisk excitation er kemisk kodet og afsløres ikke gennem elektrofysiologi, som for neuroner, men ved analyser af intracellulære calciumkoncentrationstransienter og oscillationer [493]. Astrocytter ses som lokale kommunikationselementer i CNS, der kan generere forskellige signaler, for eksempel gennem reguleret frigivelse af *'gliotransmittere',* herunder glutamat [559]. Ændringer i astrocytisk bearbejdning (neurogenese, synaptogenese, inflammation, myelinisering, glutamat) og antal er blevet anset for at være væsentlige bidragydere til ASD-patofysiologi [16, 82, 192, 547].

Oligodendrocytter myeliniserer hjernen og rygmarven for at isolere axoner elektrisk og forsyne neuroner med trofiske og metaboliske faktorer [47]. Ny forskning understøtter antagelsen om, at oligodendrogenese og neural myelinisering kan spille en central rolle i patofysiologien af ASD og dens kliniske præsentation [164]. Steinman og Mankuta [500] fremlægger beviser for IGF-1's formodede rolle i dannelsen af ASD. IGF-1 påvirker direkte den hastighed, hvormed oligodendrocytter fremmer myelinisering i CNS [499]. IGF-1-signalveje er afgørende for tilstrækkelig axonal myelinisering og oligodendrocytdifferentiering, men når de forstyrres, kan de føre til ændringer i den hvide substans, indlæringsudfordringer, ASD-lignende adfærd og neurologiske udviklingsmæssige og neuropsykiatriske lidelser [446, 450].

NK-cellernes patofysiologi ved autismespektrumforstyrrelser

NK-celler blev oprindeligt defineret som effektorlymfocytter i det medfødte immunsystem [555] , der kontrollerer adskillige typer tumorer og mikrobielle infektioner ved at begrænse deres spredning og efterfølgende vævsskade [215]. Nyere forskning fremhæver, at NK-celler også er regulatoriske celler, der er involveret i gensidige interaktioner med dendritiske celler, makrofager, T-celler og endotelceller [556]. NK-celler er potente effektorer af immunhomeostase, hvor receptorer giver dem mulighed for at registrere målcellernes *"ikke-selv"*- eller *"manglende-selv"* -status. Der er stigende beviser for, at NK-celler forbinder medfødt og adaptiv immunitet og spiller en vigtig rolle i patogenesen af autoimmune sygdomme [176, 318]. NK-celler er blevet impliceret i patologien af neurologiske og adfærdsmæssige lidelser, herunder Tourettes syndrom, skizofreni, multipel sklerose, neuromyelitis optica spektrumforstyrrelser, autoimmun encephalitis, Guillain-Barré syndrom (GBS), kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, myasthenia gravis og idiopatisk inflammatorisk myopati [135].

For over 30 år siden rapporterede Warren, Foster og Margerten [567] ændret NK-aktivitet hos voksne og børn med ASD. For nylig gennemgik og fremhævede Ebrahimi, Rostam-Abadia og Rezaei [131] en voksende mængde forskning, der i detaljer beskriver NK-celledysfunktion hos børn med ASD såvel som deres forældre. Forfatterne diskuterer ændringer i hyppigheden, genekspressionen, cytotoksiciteten og receptorerne for NK.

Machine Translated by Google

celler hos børn og voksne med ASD. Fremhævede studier omfatter López-Cacho et al. [322]. Deres undersøgelse indikerede en stigning i procentdelen af CD8+Tc-celler og B-celler, et fald i NK-celler og en tendens til øget apoptose i monocytter hos patienter med ASD.
Vojdani et al. [557] undersøgte yderligere NK-celleaktivitet i 1027 blodprøver fra autistiske børn indhentet fra 10 klinikker i USA og sammenlignede resultaterne med 113 raske kontrolpersoner. 45% af en undergruppe af børn med ASD led af lav NK-celleaktivitet. Forfatterne diskuterer rollen af lave intracellulære niveauer af glutathion [542], hvilket også understreges af Ghanizadeh et al. [173].

Patofysiologien af mastceller og dendritiske celler ved autismespektrumforstyrrelser

Mastceller er kritiske for allergiske reaktioner, men er også vigtige i immunrespons og inflammationskaskader i nervesystemet [295]. Sammen med dendritiske celler er de den første forsvarslinje i immunsystemet mod invaderende patogener [384]. Mastceller er til stede i hjernen og dens meninges, herunder area postrema, cho-roid plexus og thalamus-hypothalamusregionen [212]. Mastcelle-neuron-interaktioner kan involvere ENS og regulering af GBB-permeabilitet og GI-patofysiologi [526]. For eksempel kan mastcelleaktivering ved allergiske, infektiøse, miljømæssige og stressrelaterede triggere, især perinatalt, frigive proinflammatoriske og neurotoksiske molekyler og forstyrre GBB og BBB, hvilket bidrager til ASD-patogenese og fænotype [26, 447].

Mastcellers rolle i patofysiologien af ASD er blevet grundigt undersøgt og diskuteret af Theoharides og kolleger [524, 525, 527, 528]. Forskere spekulerer i, at stress og miljømæssige stimuli udløser kaskader, der involverer mastceller og mikroglia, hvilket fører til unormal synaptisk beskæring og dysfunktionel neuronal forbindelse [528] i hjernepatologi. For eksempel kan processer på cellulært niveau i disse systemer ændre *"frygttærsklen"* i amygdala og føre til en overdrevet *"kamp-eller-flugt"* -respons. Som et yderligere eksempel udskilles corticotropin-frigivende faktor fra hypothalamus under stress, og sammen med neuroten-sin kan den stimulere hjernemastceller til at frigive inflammatoriske og neurotoksiske mediatorer, der forstyrrer BBB, stimulerer mikroglia og forårsager fokal inflammation [527, 528]. Det er også bemærkelsesværdigt, at det i allergi-/immunologipraksis ikke er usædvanligt at finde fødevareallergier hos børn med ASD [588]. Angelidou et al. [26] spekulerer yderligere i, at personer med overfølsomme mastceller kan repræsentere en unik undergruppe af patienter, der er mere tilbøjelige til at reagere på miljømæssige og stressudløsere, hvilket udløser eller forværrer ASD. Jyonouchi fremhæver studier, der indikerer en høj prævalens af ikke-IgE-medierede fødevareallergier hos små børn med ASD, og spekulerer yderligere i, at fødevareallergier kan forklare nogle, men ikke alle gastrointestinale symptomer, mens Resultater tyder også på, at ikke-allergiske autoimmune mekanismer, der involverer mastcelleaktivering, sandsynligvis som reaktion på miljømæssige og stressudløsere, kan bidrage til inflammation og patogenesen af autisme.

Udover mastceller har dendritiske celler vigtige funktioner i moduleringen af immunsystemet og fagocytose af patogener eller rester, antigenpræsentation, aktivering af naive T-celler, induktion af tolerance og cytokin/kemokinproduktion [106]. Dendritisk integration spiller en fundamental rolle i sensorisk bearbejdning, kognition og bevidste perceptionsprocesser [196] og antages at være forringet hos personer med ASD og NDD'er.

Funktionsnedsættelser omfatter problemer med dendritmorfogenesis [95], integration [385] og frekvens [345]. Breece et al. [69] udførte en undersøgelse af frekvenserne af dendritiske celler og deres sammenhæng med adfærdsvurdering og MR-målinger af amygdalavolumen. 57 patienter med ASD blev inkluderet og sammenlignet med 29 typisk udviklede kontrolpersoner. Forskerne rapporterede en signifikant stigning i frekvensen af myeloide dendritiske celler, som også var korreleret med unormal højre og venstre amygdalaforstørrelse, sværhedsgraden af gastrointestinale symptomer og øget repetitiv adfærd.

Ændringer i hyppigheden af dendritiske celler blev bekræftet i et studie foretaget af Saad et al. [462] med 32 børn med ASD *vs.* 30 raske børn. Forskerne opregnede data fra flowcytometri af perifere blodprøver og indikerede højere procentdele af myeloide dendritiske celler og plasmacytoide dendritiske celler i ASD-gruppen. Basheer et al. [44] rapporterede også forhøjede myeloide dendritiske celler i en omfattende evaluering af forskellige perifere immuncelleundergrupper og tilhørende serumcytokinniveauer hos 30 børn med ASD sammenlignet med 30 typisk udviklede børn.

Blodpladernes patofysiologi ved autismespektrumforstyrrelser

Den klassiske rolle, der tilskrives blodplader, er opretholdelsen af hæmostase; nyere beviser har dog fremhævet en central rolle for blodplader i værtens inflammatoriske og immunresponser [253] i kraft af deres høje prævalens og evne til hurtigt at frigive et bredt spektrum af immunmodulerende cytokiner, kemokiner og andre mediatorer som cirkulerende sentinels [253]. Desuden deler blodplader fælles biologiske og molekylære egenskaber med neuroner (calciumafhængig aktiverings- og sekretionsmekanisme, celleoverfladereceptor og sekretoriske vesikler med neurotransmittere såsom serotonin, dopamin, glutamin og GABA-transportører) [75]. De bidrager også til hjernehomeostase [308], medierer beskyttende neuroinflammation og fremmer neuronal plasticitet på stedet for neuronal skade [129]. Generelt er dysfunktion, unormal aktivering og morfologisk ændring af blodplader blevet impliceret i mange komplekse neurologiske lidelser såsom skizofreni, observeret hos børn med ASD [258]. Disse

Machine Translated by Google

Parkinsons sygdom, Alzheimers sygdom og autismespektrumforstyrrelser [184]. Klinisk forskning foretaget af Farmer et al. [142] antyder, at forhøjet BDNF delvist kan forklares af højere blodpladetællinger hos børn med ASD. Selvom mange undersøgelser viser sammenhænge mellem blodpladebiomarkører og ASD, er der et vigtigt hul i viden om at forbinde disse markører med ASD og forklare de ændrede blodpladefænotyper, der er påvist hos ASD-patienter [406].

Adaptiv immundysfunktion, autoimmun

Tilstande og patofysiologien ved autismespektrumforstyrrelser

Sideløbende med et fald i forekomsten af de fleste infektionssygdomme siden 1900-tallet har der været en støt stigning i forekomsten af kronisk inflammation i industrialiserede lande.

autoimmune sygdomme og autoimmune sygdomme [32]. Autoimmune sygdomme er forårsaget af et uhensigtsmæssigt immunrespons mod *"selv"* -antigener, hvilket resulterer i lokale vævsspecifikke og systemiske kroniske kaskader af inflammation og vævsskade. Autoimmune tilstande antages at opstå gennem forværring af den immunregulerende mangel. Denne mangel spekuleres i at skyldes tabet af mikroorganismer (kaldet *"hygiejnehypotesen"* eller *"Old Friends-hypotesen")* fra moderne bymiljøer, som mennesker har samevolveret med og tolereret og stolet på.

til udvikling af immunregulerende kredsløb [454].
Ligesom andre kroniske sygdomme udviser autoimmune sygdomme fælles ændringer i tarmmikrobiotaen. Wang et al. [564] rapporterer mikrobielle ændringer blandt autoimmune sygdomme, der var væsentligt mere konsistente sammenlignet med ændringerne ved andre sygdomme (kræft, metabolisk sygdom og neurologisk sygdom), med mikrobielle signaturer, der udviser bemærkelsesværdig diskriminerende kraft til sygdomsforudsigelse. Akdis [11] diskuterede yderligere en epitelial (f.eks. hud og tarm) barrierehypotese, som foreslår, at stigningen i epitelbarrierebeskadigende stoffer forbundet med industrialisering, urbanisering og moderne liv ligger til grund for stigningen i allergiske, autoimmune og andre kroniske tilstande, herunder ASD. En alternativ hypotese, der forbinder infektion med autoimmun sygdom, er molekylær mimik [14]. Mekanismer bag molekylær mimik involverer i det væsentlige infektiøse agenser, der indeholder et antigen, der krydsreaktivt er med et værtsantigen i kroppen; en mindre specifik aktivering af det medfødte immunrespons kan også fremme autoimmun sygdom [13, 14]. Der findes ikke noget overbevisende eller stringent bevis for teorien om molekylær mimik ved patogene agenser [13, 14]. Som gennemgået af Segal og Shoenfeld [474] peger en voksende mængde forskning imidlertid på mekanismer, der involverer xenobiotika, herunder profylakse, i udviklingen af autoimmune sygdomme. Ligesom med ASD er autoimmune sygdomme heterogene i prævalens, manifestationer og patogenese. CDC anslår, at så mange som 50 millioner mennesker i USA har en autoimmun sygdom, hvilket gør den til den tredje mest udbredte sygdomskategori.

kun overgået af kræft og hjertesygdomme [393]. Der er mere end 80 kendte autoimmune sygdomme, herunder omkring 30 autoimmune lidelser i nervesystemet [56, 523].

Oxidativ stress spiller en vigtig rolle i patogenesen af autoimmune sygdomme, og mange miljøfaktorer kan deltage i og forstærke de involverede kaskademekanismer [277]. Autoimmune sygdomme defineres typisk af de autoantistoffer, der produceres af autoreaktive B-celler og autoantigenreaktive Th-celler mod deres vært [321]. Naturlige autoantistoffer giver øjeblikkelig beskyttelse mod infektion og forebygger inflammation ved at fremme fjernelsen af oxiderede lipider, oxiderede proteiner og apoptotiske celler [320]. Autoantistoffers rolle i udviklingen af autoimmunitet er stadig uklar [321] , og den indledende udløser for autoantistofproduktion hos patienter med CNS-autoimmunitet er stadig bredt ukendt. Imidlertid har detektion af autoantistoffer mod neuronale eller gliale mål resulteret i en bedre forståelse af CNS-autoimmunitet og omklassificering af nogle sygdomme, der tidligere blev anset for at være et resultat af infektiøse, *'idiopatiske'* eller psykogene årsager [434]. Patogener og kommensale celler stimulerer mønstergenkendelsesreceptorer, herunder toll-lignende receptorer (TLR'er), for at beskytte mod autoimmunitet [32]. Patogene mekanismer for autoantistoffer i autoimmune sygdomme inkluderer interaktion med celleoverfladereceptorer, celleoverfladebinding og -lyse, immunkompleksmedieret skade, binding til ekstracellulære molekyler og autoantistofoverførsel over placenta [321]. En teori spekulerer i, at fejl i CD4+T-cellelinjen [600] og reduceret mikrobiel stimulering af TLR'erne i den tidlige fase af livet kan føre til en svagere Th1-respons og en stærkere Th2-respons på allergener. Th1-celler udvikler sig hovedsageligt efter infektioner af intracellulære bakterier og nogle vira, hvorimod Th2-celler dominerer som reaktion på angreb af gastrointestinale nematoder og er forbundet med allergier [453]. Nye beviser tyder på, at Th2-responser også spiller en afgørende rolle i CNS-homeostase og sygdomspatogenese [337]. Th17-celler har også udviklet et ry som et destruktivt element i adskillige kroniske sygdomme [346] og autoinflammatoriske neurologiske lidelser såsom multipel sklerose, Alzheimers sygdom, Parkinsons sygdom og skizofreni [515]. Regulatoriske T (Treg) celler er en population af T-celler, der funktionelt kan undertrykke et immunrespons og er fundamentale for at opretholde T-celletolerance over for selvantigener og immunhomeostase hos raske individer [268]. Mitokondrieregulerede Tregs antages også at være involveret i forekomsten og progressionen af autoimmune sygdomme i centralnervesystemet [198].

Antistoffer mod selvantigener findes også i kræft og under massiv vævsskade [49]. Kræft involverer ukontrolleret celleproliferation, hvorimod ikke-destruktive degenerative degenerative (NDD'er) er forbundet med anomalier i nervesystemets udvikling. Wen og Herbert [573] diskuterer overlapningen mellem ASD og kræft og spekulerer over mulige fælles mekanismer vedrørende signalveje relateret til metaboliske ændringer. Wen

Machine Translated by Google

et al. [572] udførte også signalvejsanalyser for ASD, hvilket afslørede multisysteminvolvering, store overlap med andre sygdomme og konvergens på MAPK- og calciumsignalveje. I 2023 offentliggjorde Yavyz et al. [589] en storstilet undersøgelse af de novo-mutationer i cirka 8000 prøver med ikke-destruktive defibrillatorer (NDD'er) og cirka 10.000 tumorprøver fra The Cancer Genome Atlas. Mutationer i NDD'er har en tendens til at have en svagere funktionel indvirkning og er mere tilbøjelige til at påvirke differentiering sammenlignet med mutationer i kræft.

En lang række publikationer peger på, at MIA er en del af skizofreni og autismespektrumforstyrrelser [137, 238, 290]. Dette understøtter en sammenhæng mellem cellulær immunforstyrrelse og autismespektrumforstyrrelser. For eksempel rapporterer Braunschweig et al. en sammenhæng mellem overførsel af IgG-autoantistoffer under tidlig neurologisk udvikling og risikoen for at udvikle autisme hos nogle børn [68]. Baseret på disse studier implicerer en alternativ og ny hypotese for ætiologien af ASD autoimmun patologi, der involverer en maladaptation af immunsystemet i CNS [133]. Money, Bobrow og Clarke [372] leverer de første rapporter om, at autoimmunitet i CNS kan være ætiologisk vigtig ved ASD. I en caserapport fra 1971 beskriver forfatterne et barn med flere diagnoser og en stærk familiehistorie med autoimmune sygdomme. 35 år senere leverede Edmiston, Ashwood og Van de Water den første gennemgang af undersøgelser, der implicerede autoimmunitet og autoantistoffer hos personer med ASD [133].

Derudover dokumenterer epidemiologiske studier en signifikant sammenhæng mellem ASD og autoimmune sygdomme såsom som cøliaki, type 1-diabetes, astma, multipel sklerose [143], epilepsi og atopisk sygdom [126, 524].

I 2017 rapporterede Ahmad et al. [8] , at børn med ASD har ubalancer mellem det anti- og proinflammatoriske miljø i blodets leukocytter. Baseret på en analyse af perifere mononukleære blodceller hos børn, der sammenlignede ASD med en typisk udviklende kontrolgruppe, rapporterede forskere øget proinflammatorisk cytokinproduktion og nedsat antiinflammatoriske molekyler. I en efterfølgende artikel indikerede Ahmad et al. [9] dysregulering af Th1-, Th2-, Th17- og Treg-celle-relateret transkriptionsfaktorsignalering hos børn med ASD. I det endelige studie, der blev offentliggjort i 2019, brugte Ahmad et al. [7] RT-PCR og western blotting til at rapportere forhøjet ekspression og signifikant mRNA- og proteininduktion af IL-16 hos børn med ASD sammenlignet med typisk udviklende kontrolgrupper. IL-16 er et kemoattraktant for forskellige CD4+ cellelinjer forbundet med proinflammatoriske processer og aktivering af gliaceller. Det rapporteres også at være tæt involveret i patologien af multipel sklerose og andre inflammatoriske sygdomme i CNS [237].

Nie et al. [392] undersøgte også CD4+T-celleundergrupper hos 82 børn med ASD og 50 raske, typisk udviklede børn fra det medicinske universitet i Yunnan-provinsen.
Samlet set tydede deres data på en ubalance i inflammatoriske og regulatoriske immunresponser ved ASD. Et højere forhold mellem effektive T-celler (Teff) og Treg var forbundet med mere alvorlige problematiske adfærdssymptomer. Forskere rapporterer også, at proinflammatoriske cytokinniveauer var højere i plasmaet hos børn med ASD sammenlignet med typiske kontrolgrupper. Molloy et al. [369] rapporterer, at børn med ASD havde øget aktivering af både Th2- og Th1-arme af det adaptive immunrespons med en Th2-overvægt. Li et al.

[313] rapporterede forhøjede immunresponser i hjernen hos autistiske patienter med forhøjede proinflammatoriske cytokiner.
I modstrid med rapporter fra Molloy et al. var Th1/Th2-forholdet imidlertid signifikant forhøjet hos ASD-patienter, der deltog i dette studie. Basheer et al. [44] rapporterer aktiverede Th17-celler ved analyse af blodserum fra børn med ASD. Th17-cellers rolle i autoinflammatoriske neurologiske lidelser er blevet fremhævet [237]. Desuden øger Th17-celler migrationen af andre immunceller, såsom neutrofiler, ind i det betændte centralnervesystem gennem BBB og udløser inflammatoriske reaktioner, der lejlighedsvis fører til irreversibel neuronal skade [432]. B-celler spiller flere roller, herunder evnen til at producere antistoffer og cytokinmiljø, og spiller grundlæggende roller i autoimmune sygdomme [349]. Nadeem et al. [382] rapporterer en ubalance i proinflammatoriske og antiinflammatoriske cytokiner i B-celler hos børn med ASD. Dette studie indikerede, at hos ASD-patienter var proinflammatoriske cytokiner såsom IL-6 og TNF-ÿ forhøjet i B-celler, mens antiinflammatorisk cytokin IL-10 var sænket. Forhøjede TNF-værdier hos personer med ASD indikerer neuropatologi, der involverer neuronal signalering og homeostase [374, 412]. Cruz-Machado et al.

[488] rapporterer højere natlige spytniveauer af TNF og IL-6 hos 20 personer med ASD sammenlignet med 20 normalt udviklede personer. Cruz-Machado et al. [488] spekulerer også i, at involveringen af immun-pinealakse-aktivering, med forhøjet TNF- men ikke IL-6-niveau, er forbundet med forstyrret pineal melatoninfrigivelse og søvndysfunktion ved ASD.

Yderligere diskussion af hjerne-immun-krydsningen i søvn findes i en anmeldelse af Marshall og Born [343]. Det limbiske system, amygdala og relaterede strukturer er blevet grundigt undersøgt i forbindelse med patofysiologien af ASD [514]. Limbisk encephalitis er karakteriseret ved adaptiv autoimmun inflammation i det limbiske system. Det er for nylig blevet identificeret som en væsentlig årsag til temporallapsepilepsi ledsaget af progressiv hukommelsesforstyrrelse og følelsesmæssige og adfærdsmæssige ændringer [58].

Dette er bemærkelsesværdigt, da det nu er fastslået og bredt anerkendt, at børn med autismespektrumforstyrrelser har en høj risiko for at udvikle epilepsi [539, 558]. Adskillige forskere [539] giver yderligere refleksioner over autisme-epilepsi-fænotypen og en voksende mængde beviser for fælles neuronale netværk, der kan forklare både autismespektrumforstyrrelser og epilepsi. Epilepsi er en paroxysmal lidelse, der er karakteriseret ved unormal elektrisk hjerneaktivitet forbundet med en række forskellige ...

Machine Translated by Google

Adfærdsmæssige manifestationer. Autoimmun encefalitis og epilepsi er blevet forbundet med neurale specifikke autoantistoffer, der er rettet mod både intracellulære og plasmamembranantigener [532]. Autisme-epilepsi-fænotypen er også for nylig blevet vist at være associeret med makrocefali, en patologisk tilstand på grund af accelereret hjernevækst i tidlig udvikling, hvilket fører til ASD. Cerebellare ændringer observeres ofte ved epilepsi, herunder strukturelle ændringer og modulering under anfald [508].

Rollen af ændringer i cerebellarkredsløbet i patologien af sensorimotorisk og anden ASD-relateret adfærd er blevet udførligt fremhævet [48, 124, 380, 510]. Talrige undersøgelser har fokuseret på cellepatologien i cerebellum, der involverer Purkinje-celler i ASD [144]. Purkinje-neuroner projicerer ind i dybe cerebellare kerner og er de eneste outputceller fra cerebellarbarken; de spiller en vigtig rolle i motorisk koordination, sensoriske processer og kognition [109]. De indeholder den hæmmende neutrotransmitter GABA og det calciumbindende protein calbindin, og deres output fra cerebellarbarken er fuldstændig hæmmende [86]. Rapporter har indikeret 35-95% færre cerebellare Purkinje-celler [48] og en reduktion af cellestørrelse i ASD-hjerner sammenlignet med kontrolpersoner [144]. Cerebellum kan være et hyppigt mål for autoimmune angreb.

Den underliggende årsag til denne sårbarhed er uklar.
Hampe og Mitoma [197] spekulerer i, at regionspecifikke forskelle i BBB-permeabilitet, den høje koncentration af neuroner i lillehjernen og tilstedeværelsen af autoantigener på Purkinje-celler er potentielle forklaringer. Wills et al. [582] undersøgte plasma fra børn med ASD for antistoffer rettet mod humant lillehjerneprotein.

Western blot-analyse viste, at 13 ud af 63 forsøgspersoner med ASD havde autoantistoffer, der udviste specifik reaktivitet over for et cerebellart protein. Intens immunreaktivitet over for det, der morfologisk blev bestemt til at være Golgi-cellen i lillehjernen, blev observeret hos 7 ud af 34 forsøgspersoner med ASD.

GBS er en autoimmun sygdom i det perifere nervesystem. Dens årlige forekomst hos børn under 15 år varierer fra 0,34 til 1,34 pr. 100.000 [581]. TLR og cytokiner har vist sig at spille en kritisk rolle i sygdommens patogenese [397]. På trods af stor klinisk værdi er sammenhængen mellem GBS og ASD ikke blevet fastslået og forbliver et mysterium. Hasib et al. [205] evaluerede det differentielle ekspressionsmønster af gener fra to RNA-seq-datasæt for at opdage potentielle fælles biomarkører for GBS og ASD. Sytten kom-

Mange differentielt udtrykte gener blev identificeret for disse to lidelser. Fælles gener identificerede protein-protein-interaktionsnetværket (PPI) og signalveje forbundet med begge lidelser. PPI-netværk er fordelt

i komplekse sygdomme, herunder kræft og autoimmune lidelser [463].

Samlet set tyder resultaterne af autoimmunitet i familier og den overflod af anti-hjerne-antistoffer, der er rapporteret for individer med autismespektrumforstyrrelser, på, at autoimmun encefalitis og autoantistoffer, der er rettet mod centralnervesystemet og nervesystemet, hos nogle patienter kan være en patologisk eller forværrende faktor i neuronal og autismespektrumforstyrrelsesudvikling.

Autoimmun encefalitis, N-methyl-D-aspartat (NMDAR) Encephalitis og ASD

Autoimmun encephalitis omfatter en gruppe af inflammatoriske lidelser i centralnervesystemet. Præsentationen af autoimmun encephalitis kan ligne encephalitis sekundært til en miljømæssig skade. En undersøgelse foretaget af California Encephalitis Project, et center med fokus på epidemiologi og ætiologi af encephalitis, viste, at 63% af patienterne forblev uden infektiøs ætiologi baseret på en række tests for 16 potentielle infektiøse agenser. Af disse patienter var den mest almindelige ætiologi immunmedieret [161]. Encephalitis er indikeret ved akutte eller subakutte symptomer på nedsat eller ændret bevidsthedsniveau, sløvhed, korttidshukommelsestab og personlighedsændringer såsom apati, irritabilitet, agitation og ofte anfald [477]. Hos børn er neurologiske manifestationer såsom anfald, bevægelsesforstyrrelser og fokale neurologiske defekter mere fremtrædende ved den første præsentation end psykiatriske eller adfærdsmæssige symptomer [201].

Når psykiatriske symptomer opstår, manifesterer de sig ofte som raserianfald, aggression, agitation og sjældent psykose. Taleforstyrrelser er også en almindelig komplikation af encefalitis hos børn (estimeret 15-38% [396]).

NMDAR (N-methyl-D-aspartat (NMDA) receptor) encephalitis er den mest almindelige form for antistofmedieret limbisk encephalitis hos børn og voksne [165]. NMDAR'er er spændingsafhængige ionotrope glutamatreceptorer [409] , og glutamat er en vigtig excitatorisk neurotransmitter i CNS. Det er involveret i mange grundlæggende neuronale funktioner og CNS-processer, herunder indlæring, hukommelse og synaptisk plasticitet [391]. Anti-NMDAR-autoantistoffet er et typisk synaptisk protein, der kan binde sig til synaptiske NMDA-glutamatreceptorer, hvilket fører til dysfunktionel glutamatneurotransmission i hjernen, der manifesterer sig som psykiatriske symptomer (psykose, hallucinationer og personlighedsændringer) [267].

En voksende mængde caserapporter dokumenterer NMDAR-antistoffer i serum og cerebrospinalvæske hos børn med udviklingsmæssig regression, især af sociale kommunikationsevner, hvilket efterligner en autistisk regression [193, 282].
Kern et al. [275] gennemgår evidensen for encephalitis og mikroglial og astrocytisk aktivering, en unik og forhøjet proinflammatorisk profil af cytokiner og afvigende maladaptation af B-celler. Forfatterne spekulerer i, at mindst 69% af personer med en ASD-diagnose har encephalitis.

Tzang et al. [540] korrelerede ASD med dysfunktionel autoimmunitet og anti-NMDAR-encefalitis. Forfatterne

Machine Translated by Google

rapporterer autoantistoffer, cytokiner, nedsatte lymfocytter, ubalance i serumimmunoglobulinniveau og T-cellelinjealder for at mediere immunresponser som vigtige biomarkører for autoimmune patologier ved ASD. Tarabeux et al. [517] udforskede sjældne eller de novo mutationer i NDD'er. Forskere sekventerede de syv gener, der koder for NMDAR'er, i en stor kohorte af individer ramt af skizofreni (n=429) eller ASD (n=428) *vs.* typiske kontroller (n=568). Sekventering identificerede to de novo mutationer hos patienter med sporadisk skizofreni og én de novo mutation hos en patient med ASD. Data her understøtter yderligere hypotesen om, at sjældne de novo mutationer kan forklare nogle tilfælde af sporadisk ASD. Denne undersøgelse understøtter også yderligere vigtigheden af NMDAR'er i psykiatriske lidelser med neurologisk udviklingsmæssig oprindelse. Ved NMDAR-encefalitis er der blevet beskrevet unikke elektroencefalogram (EEG)-mønstre af 20-30 Hz beta-aktivitet, der rider på rytmiske 1-3 Hz deltabølger, kaldet ekstrem delta-brush [56].

Det er stadig uvist, om sammenhængen mellem encefalitis og autismespektrumforstyrrelser er ensrettet eller tovejs; det vil sige, om børn med autismespektrumforstyrrelser har en epigenetisk diatese til udvikling af encefalitis (såsom dem, der medieres af NMDAR), eller omvendt, om forstyrrede eller betændte neuroreceptorprocesser er impliceret i dens udvikling, eller lejlighedsvis begge dele.

Gastrointestinal patologi, immunsystemet & Patofysiologi af ASD

Der er betydelig evidens, der ikke blot viser en korrelationel, men også en årsagssammenhæng mellem tarmpatologi og autoimmune [151, 280] og neurologisk udviklingsmæssige sygdomme [4]. Det er værd at bemærke, at den største komponent i kroppens immunsystem er tarmassocieret lymfoidt væv (GALT), der omfatter sekretoriske lymfoide aggregater kendt som Peyerske og blindtarmsplastre. GALT spiller en central rolle i at opretholde GI-homeostase, herunder baseline niveauer af inflammation, forebyggelse af mikrobiel overvækst og neuroimmune interaktioner. Mikrofold (M) celler, der findes i Peyerske plastre, transporterer aktivt luminale antigener til de underliggende lymfoide follikler for at initiere et immunrespons, hvilket fører til autoimmune sygdomme [292], og spiller en rolle i grænsefladen mellem medfødt og adaptiv immunitet [257]. M-celler kan opsluge molekyler i tarmslimhinden og videregive information til de antigenpræsenterende celler, såsom makrofager og dendritiske celler, med yderligere krydstale med B-celler for antistofproduktion [363].

På grund af deres evne til at transportere luminale antigener og bakterier kan Peyer-plastre betragtes som immunsensorer i tarmen [257]. Peyer-plastrenes væsentlige rolle omfatter deres indflydelse på tarmmikrobiomets sammensætning, kommunikation i ENS og indflydelse på adfærd som en del af GBA [4, 160]. En høj komorbiditet af cøliaki sygdom, en immunmedieret, autoimmun reaktion på gluten og ASD er også blevet rapporteret og diskuteret grundigt i forbindelse med ASD-patofysiologi [94, 120].

Det er værd at bemærke, at patofysiologien ved cøliaki er blevet spekuleret i at være neurologisk, involverende tab af Purkinje-celler samt atrofi og gliose i lillehjernen [381]. En almindeligt anvendt restriktiv kostintervention til behandling af autismespektrumforstyrrelser (ASD) er den glutenfri kaseinfri diæt (GFCF) [93], som er baseret på teorien om opioidoverskud [518]. Panksepp foreslog først denne teori for at forklare patogenesen ved ASD og fremsatte en hypotese om, at opioidpeptider frigivet fra gluten og kasein kunne passere gennem slimhinden og krydse blod-hjerne-barrieren, nå centralnervesystemet og påvirke hjernefunktionen [408].

Sammen med opioider er neurotransmitteren serotonin også blevet grundigt undersøgt for sin rolle i patofysiologien af ASD i CNS [272, 569] og dens evne til at modulere neural plasticitet og netværk [311]. Serotonin detekteres i første trimester og regulerer neuronal vækst, differentiering, migration og overlevelse [107]. Serotonin deler også en stærk sammenhæng med de patologiske tilfælde af tumorer (migration, metastatisk dissemination og angiogenese), inflammation samt patogeninfektion, og det spekuleres i at deltage i patogenesen af autoimmune sygdomme [481, 563]. I en systematisk gennemgang og metaanalyse rapporterer Gabriele, Sacco og Persico [162] , at cirka 30 % af børn med ASD viser højere niveauer af serotonin i blodet sammenlignet med typisk udviklede kontrolgrupper. Serotoninsignalering er også allestedsnærværende i mave-tarmkanalen, som en neurotransmitter i ENS, og er involveret i epitelproliferation og nedsat skade fra tarmbetændelse [478]. Uden for CNS produceres serotonin i ENS og frigives overvejende af enterochromaffinceller (estimeret til at være op til 90% af kroppens serotoninproduktion [169]) fra tarmslimhinden og immunceller, med indflydelse ikke kun på ENS, men også på CNS via GBA [283].

Derudover udskiller tarmen ikke blot serotonin, men den udtrykker også en kalejdoskopisk overflod af serotoninreceptorer og serotonintransportører [172]. Den imponerende multifunktionelle natur af enterisk serotonin har gjort identifikationen af fysiologiske roller vanskelig og til tider kontroversiel.

En ny hypotese for dokumenteret gastrointestinal patologi for ASD kunne være, at immunmedieret skade beskadiger den enteriske innervation (enterisk ganglionitis) med øget mukosal serotonin produceret, overvejende af enterochromaffinceller i mave-tarmkanalen [112].

Kønshormoner, patogenesen af ASD og immunsystemet

Selvom kønshormoner længe har været anerkendt for deres rolle i reproduktionsfunktioner, har forskere inden for de sidste to årtier opdaget, at kønshormoner er integrerede

Machine Translated by Google

signalmodulatorer i det menneskelige immunsystem. Kønshormoner er involveret i immunresponset, med østrogener som forstærkere af i det mindste den humorale immunitet og androgener og progesteron (og glukokortikoider) som naturlige immunsuppressorer [102]. Kønshormonstatus er også kendt for at modulere hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen (HPA), med akkumulerende beviser, der tyder på, at østrogen har exciterende virkninger, mens androgener har hæmmende virkninger på HPA-funktionen [353]. Der er også overbevisende beviser, der tyder på, at kønshormoner er vigtige i modningen af immunsystemet i fosterlivet [355].

De iboende forskelle i kønsafhængig neuroimmun udvikling er overvejende orkestreret af en stigning i gonadale hormoner, der er unikke for mænd, og som specifikt forekommer inden for et kritisk perinatalt vindue, der påvirker hjernens udvikling betydeligt [28].

Eksponering for føtalt testosteron er en af flere hypoteser, der forsøger at forklare den mandlige overvægt af ikke-destruktive defekter (NDD'er), især ved ASD [145]. Føtalt testosteron er involveret i mange aspekter af udviklingen og kan interagere med neutrotransmittere, neuropeptider eller immunveje for at bidrage til mandlig sårbarhed. Gonadale hormoner kan også give mandlig bias i adfærdsmæssig sårbarhed over for immunaktivering via mikroglial mitokondriefunktion og direkte påvirke neuroner, såvel som oligodendrocytter, endotelceller og astrocytfunktion. McCarthy og Wright [352] gennemgår mikroglias og astrocytters rolle i at styre hjernemaskulinisering. Disse forfattere spekulerer yderligere i, at den naturlige proces med hjernemaskulinisering sætter mænd i risiko for ASD ved at flytte dem tættere på en sårbarhedstærskel, der overskrides af refraktær inflammation i kritiske perioder af hjerneudvikling [574]. Alternative hypoteser fremsættes af El-Ansary, Bhat og Zayad [134], som spekulerer i, at højere ASD-fænotyper hos mænd sammenlignet med kvinder kan tilskrives østrogens beskyttende effekt, den højere diversitet og dominans af probiotika hos kvinder og kvinders lavere tilbøjelighed til at udvikle utæt tarm, neuroinflammation og excitotoksicitet.

Kushak og Winter [298] diskuterer den tovejs sammenhæng mellem kønshormoner og tarmmikrobiota og spekulerer i, at kønsbias hos mænd kan være forbundet med mere signifikante ændringer i tarmmikrobiomet end hos berørte piger. Den seksuelt dimorfe prævalens af autoimmune sygdomme hos kvinder [5, 102, 117, 289, 379, 390, 594] og ASD hos mænd [145, 352, 574] er fortsat en af de mest spændende kliniske observationer blandt begge grupper af disse lidelser. Dette rejser spørgsmålet om, hvorvidt kønshormoner kan danne en bro til forståelsen af fælles ætiologier for disse tilstande, der hos nogle nyfødte opstår gennem forskellige kønsafhængige patogenesemekanismer.

ASD: Fra biokemiske, immunologiske og elektrofysiologiske korrelater af kognition, sansning og bevidsthed til selvets biologi

Hvis man går videre fra den underliggende biologi af ASD, kan man overveje at forbinde de niveauer, hvor ASD kan skelnes fra neurotypicitet, herunder patofysiologi (f.eks. genomisk sårbarhed, toksikologisk induceret metabolisk og mikrobiomdysfunktion og immunforstyrrelser), til tilstande som hjernesygdom (f.eks. encefalopati), til højere niveauer af koordination, der genererer neuromotoriske, perceptuelle, følelsesmæssige, kognitive og sociale bevidsthedskapaciteter. Højniveau-bevidsthedsprocesser, herunder selvbevidsthed og bearbejdning af følelser hos autistiske individer, er blevet undersøgt ud fra og i kontekst af en *"hjernecentreret"* neurocentrisk psykiatrisk lidelse. Fra dette hierarkiske perspektiv skal de grundlæggende forstyrrelser i den menneskelige bevidsthed forbundet med ASD-syndromet, som vi opfatter direkte med vores perceptuelle kapaciteter (og som er heterogene på tværs af ASD-spektret), forbindes tydeligere med sæt af ændringer i den underliggende biologi. Men delvist på grund af en reduktionistisk strukturering af det meste af forskningen *i "hjernesygdomme"* er processen med at identificere disse sammenhænge stort set i sin vorden.

Vi gennemgår kort centrale og nuværende neuroanatomiske, neurofunktionelle og neurokognitive teorier om autismespektrumforstyrrelse (ASF) som et integreret supplement til de neuroimmunologiske synspunkter, der hidtil er fremlagt. Baseret på den stigende evidens for immunsystemets rolle i patofysiologien ved ASF, vil vi desuden anbefale en udvidelse fra primært psykiatriske og neurocentriske perspektiver til en bredere ramme, der også inkluderer (neuro)immunocentriske, mikrobiom- og miljømæssige fundamenter. Dette er ikke kun for at forstå patofysiologien ved ASF, men også for at inkorporere komponenter af kognition og sansning på højere niveau for individer på spektret i omfattende multiskala/multisystemperspektiver. Sådanne perspektiver bør ikke kun overveje nervesystemets og immunsystemets interaktioner med værtens mikrobiome, men også deres kollektive rolle som *"relationssystemer"* med alle andre fysiologiske systemer i kroppen på alle biologiske skalaer (eller forskellige hierarkiske opløsningsniveauer) (fig. 2) for at opnå en holistisk forklaring af systemets funktion, regulering eller maladaptation. Dette ville desuden potentielt give en ramme for forståelse og potentiel godkendelse af eksisterende såvel som nye terapeutiske metoder, der er i stand til at adressere de centrale symptomer på autismespektrum. Sådanne perspektiver ville også give nyttige fremtidige retninger for at etablere et omfattende grundlag for at opnå delvis til fuld helbredelse af i det mindste nogle individer, især børn, på spektret.

Machine Translated by Google

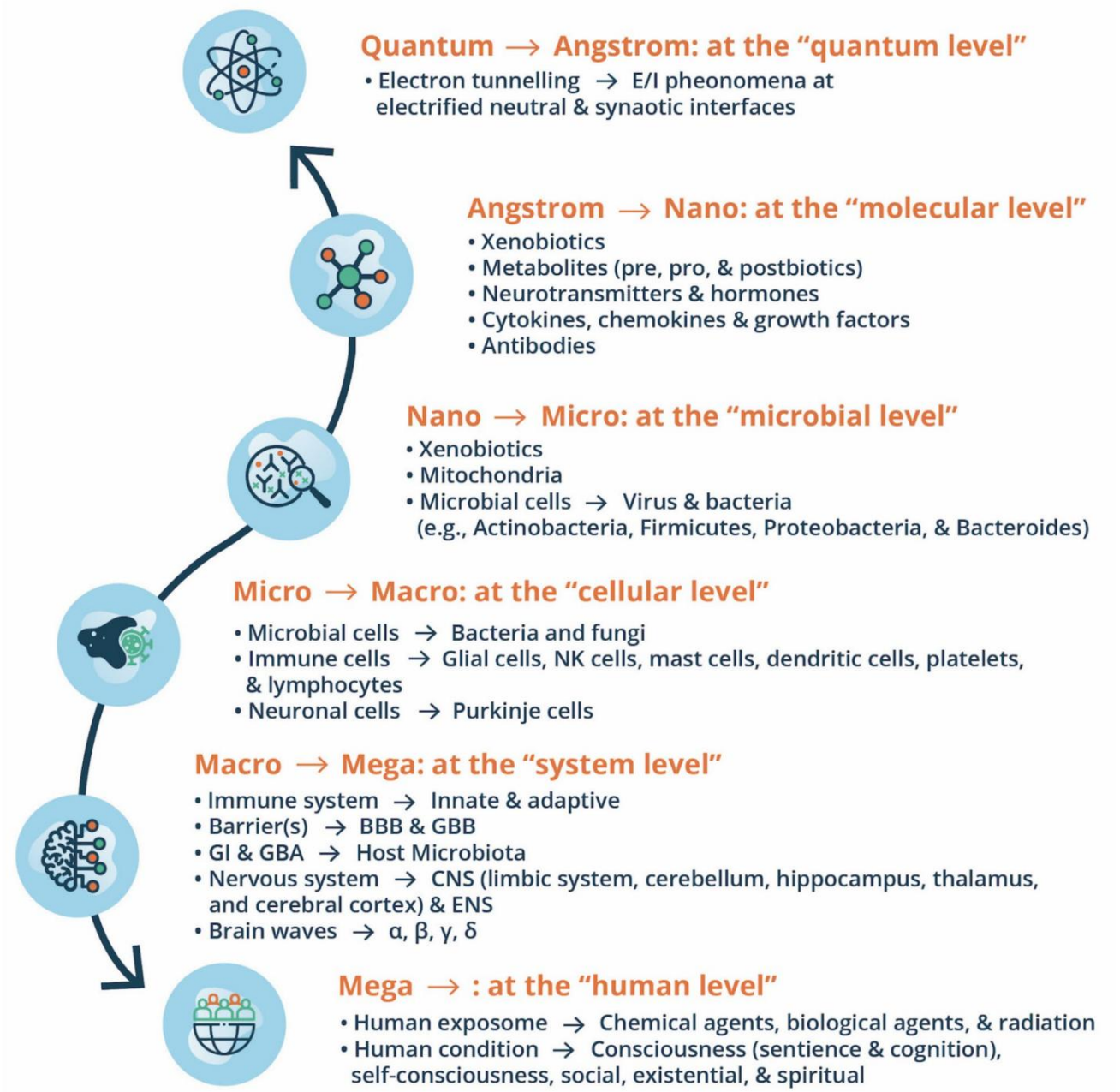

Fig. 2 ASD fra forskellige hierarkiske niveauer af biologisk opløsning

ASD fra fundamentet for homeostase/allostase & Følelse

Det grundlæggende samspil mellem nervesystemet og immunsystemet med værtens mikrobiomer for dynamisk at kontrollere fysiologiske og psykologiske processer for homeostase og allostase kan ikke overvurderes. Fysisk er hvert immunorgan innerveret, og tovejskommunikation mellem neurale og immunsystemer på cellulært niveau er etableret i adskillige fysiologiske systemer [332]. I

Derudover, som fremhævet i denne undersøgelse, er tarmmikrobiomet i en vedvarende tilstand af dysbiose for nogle individer på spektret. Som belyst i denne gennemgang er GBA og ENS grundlæggende drivkræfter for CNS-homeostase og hjernens

plasticitet og er derfor grundlæggende input til udvikling og vedligeholdelse af bevidsthedsprocesser på højere niveau, ikke kun for raske individer, men især for dem på spektret eller med andre neurologiske udfordringer.

Evnen til – og kvaliteterne af – følelse (eller sansning) kan opfattes som tæt forbundet med evnen til at

Machine Translated by Google

dynamisk kontrollere de fysiologiske processer homeostase og allostase [441]. Pereira skelner mellem sansning og kognitiv bevidsthed med særlig vægt på og anvendelse inden for lægevidenskaben [421].

Som en del af dette paradigme refererer sansning til følelse eller sansning i modsætning til perception og tanke eller kognition. De fysiologiske korrelater til sansning foreslås at være det system, der understøtter den dynamiske kontrol af biokemisk homeostase og allostase, og som er indbyrdes forbundet med følelsers funktioner og evnen til at føle, der er højere i det overordnede funktionshierarki. I modsætning hertil omtales korrelaterne til kognitiv bevidsthed som mønstre af bioelektrisk aktivitet i netværk, der manifesterer sig i kognition og evnen til at tænke. Kognition, som en del af dette paradigme, foreslås primært at være korreleret med hjernens E/I-balance i sammenhæng med homeostatisk synaptisk plasticitet [89] og *"metaplasticitet"* [242]. Baseret på paradigmet præsenteret af Pereira afhænger kognitiv bevidsthed af sansning, men ikke omvendt. Pereiras sansningsdynamik er adaptiv, ikke begrænset til centralnervesystemet (CNS), men sammensat af *"hele kroppens"* [422] interoceptive cyklusser, der involverer omfattende innervation af vitale organer (f.eks. hjertet) [31] med deres input fra og output til CNS og aktiv tværstribet motorik med kinæstetiske sensorer. Pereiras hovedhypotese er, at kognitiv bevidsthed afhænger af sansning, hvilket antyder, at der bør lægges mere vægt på de neurale korrelater af sansning i terapi.

Mange af disse tidlige studier antog a priori, at hjernens anatomi var fastlåst, i henhold til tidlige antagelser om, at ASD var en medfødt sygdom, der irreversibelt bestemte sindstilstanden. Men med fremkomsten af en mængde data, der dokumenterer forskelle i autistiske hjerner, som højst sandsynligt var af fysiologisk oprindelse – især neuropatologisk identifikation af neural og glial inflammation forbundet med forstørrelse af de områder af hjernen, inklusive storhjernen, der fortsætter med at vokse og modnes postnatalt – blev antagelsen om medfødt oprindelse sat spørgsmålstegn ved, da processerne bag at generere sådanne ændringer ofte er forbundet med miljømæssige ætiologier, herunder oxidativ stress og neuroinflammation genereret af skadelige miljømæssige eksponeringer, herunder aktivering af gliaceller [46, 271, 315, 377, 411, 522, 548]. På grund af dens neuroudviklingsmæssige karakter og den store fænotypiske heterogenitet blandt individer på autismespektret er neurobiologien ved ASD i sagens natur vanskelig at beskrive, og der er stadig meget at lære om specifikke neurobiologiske mekanismer, der driver atypisk hjerneudvikling. Som belyst af Ecker [132], er det dog vigtigt at bemærke, at de neuroanatomiske forskelle hverken er unikke for eller nødvendigvis årsagssammenhængende med ASD. I stedet er der betydelig overlapning mellem de hjerneområder, der medierer symptomer, og, som også fremhævet i denne undersøgelse, de neurale systemer, der ligger til grund for lignende symptomer i andre psykiatriske og neurologiske tilstande. Vi vil, ligesom Donovan og Basson [128], anbefale udførelsen af storskala, longitudinelle studier for at bestemme omfanget og forekomsten af anatomiske forskelle, især under udviklingen af lillehjernen, amygdala og storhjernen (inklusive både grå og hvid substans).

Fra neuroanatomisk til neurofunktionel Grundlaget for ASD

Gennem undersøgelse af hjernevævsprøver fra obduktioner og in vivo-analyse med avancerede billeddannelsesteknikker såsom strukturel kernemagnetisk resonansbilleddannelse (MRI) [113] vil en umoden autistisk hjerne i langt de fleste tilfælde udvise globale og regionale strukturelle forskelle sammenlignet med sammenligneligt ældre ikke-autistiske kontrolpersoner. Hjerneområder, der undersøges i forbindelse med ASD, omfatter hjernestammen, lillehjernen, hippocampus, det limbiske system, den præfrontale hjernebark, thalamus og den hvide substansvolumen [46, 128, 217, 222-224, 494]. For processer på højt niveau inden for bevidsthed, sansning og kognition er der en almindelig sondring i neuropsykologi mellem det limbiske system som et følelsesmæssigt center og den associative præfrontale cortex som sæde for fornuft og selvbevidsthed. Khetra-pal fremhæver amygdalas rolle i autismespektrumforstyrrelser (ASF) og udforsker yderligere implikationen af interaktionen mellem følelser og bevidsthed, samt giver en ramme for forstyrret affektiv bevidsthed i ASF [281]. Baron-Cohen foreslår også en *"amygdala-teori om autisme"* og præsenterer plausible abnormiteter i amygdala som en årsag til ASF baseret på en gennemgang af MR-undersøgelser [43].

Desuden, baseret på den stigende evidens for en immunkomponent hos nogle individer med ASD og den formodede rolle, som GBA spiller i dens patofysiologi, bør anatomiske (volumen, vægt og ensartethed), netværks- og funktionelle ændringer hverken betragtes som den primære årsag eller nødvendigvis fastlagt i ASD, men snarere som et korrelat til sygdommen i forbindelse med en multifaktoriel og multidimensionel/multiskala ætiologi og patogenese [113] sammen med multifaktoriel miljømæssig skade i forbindelse med genetisk og genomisk sårbarhed. Disse typer af påvirkninger kan have potentiale til at udvikle sig eller endda blive bevidst påvirket over tid via interventioner, der ændrer de multifaktorielle bidragydere.

Avanceret funktionel og molekylær billeddannelse omfatter magnetisk resonansspektroskopi (MRS) og brug af nukleare radiotracere i positronemissions- (PET) og enkeltfotonemissionscomputertomografi (SPECT) for yderligere at give indsigt i dynamiske cellulære processer i hjernen hos autistiske individer og tilbyde højere opløsning for at afkode rollen af atypisk patofysiologi og miljømæssig belastning i dens ætiologi og patogenese.

Dette omfatter mitokondriel dysfunktion og metabolisk og oxidativ stress. Cagnin, Gerhard og Banati [79] kort

Machine Translated by Google

skitserer begrundelsen for at anvende PET til billeddannelse af aktiverede mikroglia for at detektere in vivo inflammatoriske ændringer, der forekommer i en række forskellige hjernesygdomme og på forskellige sygdomsstadier, og for at overvåge progressionen af neuroinflammation som en in vivo markør for sygdomsaktivitet. Forskere bemærker, at selvom billeddannelse af aktiverede mikroglia med PET ikke tjener til at tilsidesætte en a priori klinisk klassifikation, giver den en generisk måling af sygdommens placering og progression i den kliniske præsentation af patienter med neurodegenerative lidelser. Giron og Mazzi [177] og Tillisch et al. [530] diskuterer PET-billeddannelse og midler, der kan anvendes til at studere de dynamiske interaktioner i GBA. Forskerne konkluderer, at ved at kombinere evalueringen af symptomer, adfærd og hjerneresponser på relevante stimuli giver brugen af neuroimaging et grundlag for at flytte fokus i studiet af hjerne-tarmsygdomme til en vægtning af underliggende neurale og fysiologiske netværk, hvor mere subjektive resultater spiller en, om noget, sekundær rolle.

Thomson et al. [529] gennemgår litteraturen om MRS-studier, der måler hjernemetabolitter, herunder dem, der er involveret i neural og glial integritet (f.eks. N-acetylaspartat (NAA), cholin, myo-inositol) og oxidativ stress (f.eks. glutathion) i autismekohorter. Forfatterne rapporterer signifikant lavere koncentrationer af GABA og NAA ved ASD og spekulerer i, at lavere koncentrationer af NAA i de limbiske og præfrontale regioner kan være tegn på mitokondriel dysfunktion. Zürcher et al. [603] og Li et al. [314] giver en systematisk gennemgang af molekylær PET og SPECT for voksne og børn med ASD. En klar enkelt indikator for en specifik *"kemisk ubalance"* er ikke tydelig, da serotonerge, dopaminerge, glutamaterge og GABAerge systemer alle anses for at være kritiske for at forme det forstyrrede neurale kredsløb ved ASD, med få studier, der giver neuroinflammatoriske perspektiver.

Et bemærkelsesværdigt studie er udarbejdet af Suzuki et al. [511] ved hjælp af PET. I dette studie undersøgte forskere mikrogliaaktivering og -fordeling hos velfungerende autistiske voksne. Studieresultater indikerede øget binding i hjerneområder såsom fusiform gyrus, orbitofrontal cortex, cingulate cortex, mellemhjernen og cerebellum. Suzuki et al. [511] støtter også behovet for multicenter- og multimodale undersøgelser for at individualisere og belyse unikke signaturer og biomarkører for neurofysiologiske grundlag og afgrænse biologisk og klinisk meningsfulde undergrupper af ASD. På den anden side er der også risici og sundhedseffekter forbundet med brugen af nuklear magnetisk resonansdiagnostiske apparater og radiotracere. For eksempel tager nuværende sikkerhedsstandarder ikke højde for synergistiske effekter af ioniserende stråling og magnetiske og elektromagnetiske felter [72]. Derudover er sedering af nogle unge deltagere nødvendig for at undgå bevægelsesartefakter. En omhyggelig risiko/fordel-vurdering skal derfor udføres, når planlægning af indskrivning af børn, især inden udbredt klinisk anvendelse [314].

ASD på hjernebølgeniveau og synkroniseret Neural aktivitet

Indtil videre, efter den historiske introduktion om tidlige opfattelser af autisme, har denne artikel diskuteret en bred vifte af biologiske processer, der viser sig at være forskellige fra *"normale"* i mindst nogle underklasser af autismespektrumforstyrrelser. Spørgsmålet bliver derefter: hvordan bygger vi bro mellem disse atypiske underliggende immun-, værtsmikrobiota-, metaboliske og andre processer og trækkene ved den højere fænomenologi af autismespektrumforstyrrel En model antyder, at sådanne underliggende processer ændrer eller kompromitterer hjernens oscillerende aktivitet eller *"hjernebølger"* og deres syntaks, hvilket uden tvivl kan betragtes som et omdrejningspunkt mellem den underliggende vævsfysiologi og de manifeste fænomener og ændringer i output på højere integrationsniveauer, herunder neuroanatomi, neurofunktionel koordination og bevidsthed.

Neuronale netværk på adskillige anatomiske steder understøtter oscillerende E/I-aktiviteter og relaterede synkroniseringsfænomener i forbindelse med en bred vifte af kognitive og eksekutive processer, med oscillerende bånd, der spænder fra cirka 0,05 Hz eller endda lavere til 500 Hz [78, 163] og kategoriseres som delta (1-3 Hz), theta (4-7 Hz), alfa (8-12 Hz), beta (13-30 Hz) og gamma (30-200 Hz) [486].

John [255] fremhæver den modulering og neuronale synkronisering, der skabes af gammaoscillation, primært korreleret med neurale oscillationer i kortikale strukturer, hippocampus og basalganglierne. Gammabåndsoscillationer anses for at være en nødvendig betingelse for bevidsthed om stimuli og storstilet integration eller *'binding'* af lokale feltpotentialer, hvilket er afgørende for perception, bevægelse, hukommelse og følelser [190, 255]. Gallotto et al. [163] gennemgår intensiverede beviser for, at kortikale oscillerende signaturer, for eksempel aktivitet i alfabåndet, kan indeksere eller endda kausalt understøtte bevidst perception. Ward [566] gennemgår den thalamiske dynamiske kerneteori om bevidst oplevelse og den centrale betydning af synkroniseret neural aktivitet i kortiko-thalamiske kredsløb.

Neurodegenerative sygdomme, herunder Alzheimers og Parkinsons, er forbundet med unormal neural synkronisering [543], og adskillige publikationer rapporterer forringede gammaoscillationer hos skizofrene patienter i en række forskellige adfærdsmæssige opgaver [542, 544]. Guan et al. [190] fremhæver, at gammabåndsbølgeoscillationer er modtagelige for at forstyrre CNS-homeostasen. Buskila, Bellot-Saez og Morley [77] samt Oliveira og Araque [401] gennemgår og uddyber mekanismer, hvorved astrocytisk Ca2+ -signalering og glutamatclearance spiller en væsentlig rolle i reguleringen af netværksaktiviteten og K+-homeostasen, hvilket i sidste ende vil påvirke den neuronale excitabilitet, der ligger til grund for netværket.

Machine Translated by Google

oscillationer, herunder kortikale oscillationer [50, 242]. Disse studier har givet et grundlag for yderligere at indsamle EEG-data med henblik på at udlede progressionen af eventuelle neuroinflammatoriske patologier tidligt i diagnosen ASD, især hos nyfødte.

Sammenlignet med studier af skizofreni er data om hjernebølgeaktivitet hos autister sparsomme og kontroversielle [470, 542]. Uhlhaas et al. [542] gennemgår EEG-studier, der detaljeret beskriver den potentielle rolle af neural synkroni i autismespektrumforstyrrelser (ASF) og forholdet mellem neural synkroni og afvigende hjerneudvikling hos ASF'er. Forskere fremhæver dysfunktionel gamma- (f.eks. [404]) og alfa- (f.eks. [426]) båndaktivitet.
I et nyligt studie offentliggjort i 2023 gennemgik Santarone et al. [470] retrospektivt 292 rutinemæssige polysomnografiske EEG-optagelser af førskolebørn (< 6 år) med autismespektrumforstyrrelser (ASF). I 78,0 % af tilfældene viste EEG-optagelserne sig at være unormale, især under søvn. Under vågenhed udviste de fleste børn (96,0 %) ikke EEG-ændringer, mens en mindre procentdel (4,0 %) viste paroxysmal opbremsning og interiktale epileptiforme udladninger eller unormale langsomme bølger. Ved hjælp af magnetoencefalografi rapporterer Kenet og kolleger [278, 279] øget langtrækkende feedforward-konnektivitet og reduceret langtrækkende feedback som karakteristisk for funktionelle konnektivitetsabnormiteter ved ASF.

Ændringer i unormal neural synkronisering, hjernens E/I-homeostase og synaptisk plasticitet er afgørende for netværksstabilitet og sofistikeret behandling af mønstrede input og kognitive funktioner [89]. I 2003 fremsatte Rubenstein og Merzenich en hypotese om, at nogle former for ASD kunne være forårsaget af en reduktion i signal-støj-forholdet i centrale neurale kredsløb (sensoriske, mnemoniske, sociale og følelsesmæssige) [459].
Den præcise natur af sådanne abnormiteter er imidlertid inkonsekvent på tværs af studier, og der er ingen konsensus i fagfællebedømt litteratur om, hvordan ændret kortikal struktur relaterer sig til E/I-balance, eller hvordan ændrede neurale oscillationer relaterer sig til underliggende patofysiologi [115]. Bidragydere til sådanne fænomener kan omfatte ændret hjernehomeostase, oxidativ stress og neuroinflammatoriske kaskader, som er blevet korreleret af EEG-data for NMDAR-encefalitis [56] og myalgisk encefalomyelitis/kronisk træthedssyndrom (ME/CFS) [307].

Rutinemæssige EEG'er anbefales ikke som screening for epileptiske udflåd i nuværende praksisretningslinjer for børn med ASD [512]. Der er dog ikke kun betydelig komorbiditet mellem epilepsi og ASD [539, 558], men det er også tilfældet, at der er ikke-epileptiske elektroencefalografiske korrelater af ASD [415]. Screening af EEG'er for børn, ikke kun med ASD, men også normalt udviklede børn [512], kan give et sikkert, højopløseligt, billigt og ikke-invasivt diagnostisk værktøj til bred klinisk anvendelse. Derudover kan det give en reference og et benchmark, hvis man står over for kliniske ændringer, eller når patienten udvikler sig til voksenalderen [260]. Når det er sagt, kræver brugen af EEG til at detektere ikke-epileptiforme abnormiteter et niveau af raffinement, der ikke er almindeligt, og derudover udføres de fleste EEG-undersøgelser i ikke-afskærmede miljøer, hvor den udbredte tilstedeværelse af Wi-Fi og andre kilder til elektromagnetiske felter tilføjer støj til EEG-data, hvilket komplicerer fortolkningen, hvilket desværre har afskrækket brugen af EEG.

Yderligere elektrofysiologiske korrelater af ASD gives også af den auditive hjernestammerespons (ABR) hos nyfødte under udvikling. ABR'er er *"fjernfelts"* (dvs. optaget fra hovedbunden) refleksioner af neurale potentialer fremkaldt af en kort auditiv stimulus og repræsenterer de neuroelektriske begivenheder i cochlear-endeorganet og hjernestammebanerne, der sættes i gang af den auditive respons. Evidens fra ABR-studier tyder på, at prænatal modning i det centrale auditive system langt går forud for andre aspekter af sensorisk-motorisk modning [494, 497, 538], som igen danner grundlaget for sociale interaktioner og kommunikation. I et skelsættende studie giver Torres et al. [538] grundlaget for en digital screeningsbiomarkør til at markere neurologisk udviklingsmæssig afsporing hos nyfødte, der indfanger den ikke-stationære og ikke-lineære karakter af de neonatale data ved hjælp af ABR. I dette pilotstudie blev babyer fulgt over tid, og forskere rapporterer, at babyer, der senere får en ASD-diagnose, viser betydelige forsinkelser perinatalt i latenserne af ABR på tværs af alle syv regioner i hjernestammen. En advarsel her er, at vi ikke kan antage den prænatale oprindelse af alle tilfælde af autisme, da eksponeringer, der driver autismedebut, kan være postnatal, og ændringerne i latenstiden kan opstå senere.

Neurokognitive teorier om autismespektrumforstyrrelser

Hill og Frith skitserer de tre primære neurokognitive teorier om autismespektrumforstyrrelser som: (a) theory of mind (ToM)-underskud, (b) svag central kohærens og (c) svag eksekutiv dysfunktion [154].
ToM refererer til evnen til at forstå sine egne og andres mentale tilstande og adfærd [41]. Ploog diskuterer uløste og kritiske problemstillinger omkring ToM [427] og fremhæver den videnskabelige *"gåde"* om det *"ikke-observerbare"*, den logiske fejlslutning om cirkulær ræsonnement og reifikation, manglen på neurovidenskabelige korrelater til ToM og sprogets rolle som en forudsætning for ToM. Tale og sprog har faktisk historisk set været sammenblandet, og tattab ved ASD betyder ikke altid mangel på sprog. For eksempel udviklede og vurderede Jaswal et al. [250] i et retrospektivt studie af 31 unge og voksne med ASD, med begrænset eller ingen tale, objektivt læsefærdigheder med et iPad-spil.

Som tidligere diskuteret rapporterer forskere, at mange autistiske personer, der ikke taler, kunne lære at stave eller allerede har lært ortografiske engelske konventioner. Jaswal et al. spekulerede yderligere i, at hvis de fik passende muligheder, ville personer med autismespektrumforstyrrelser, der mangler verbale færdigheder,

Machine Translated by Google

kommunikation ville være i stand til at lære at kommunikere ved at skrive.

Et karakteristisk træk ved neurotypisk informationsbehandling er evnen til at sammensætte forskelligartet information for at konstruere en mening på et højere niveau i kontekst, eller *"central kohærens"* [200]. Det er rapporteret, at personer med autismespektrumforstyrrelser ikke udviser den normale bias mod at behandle bestemte typer information på et globalt niveau, dvs. ineffektivitet i global behandling i kombination med en større tilbøjelighed til detaljefokuseret behandling [155, 249]. Frith og Happe foreslår, at svag central kohærens i autisme bedst kan ses som en præference for en bestemt kognitiv stil snarere end en form for underskud eller svækkelse.

"Eksekutiv funktion" er en paraplybetegnelse, der bruges til at beskrive kognitive opgaver såsom planlægning, arbejdshukommelse, impulskontrol, hæmning og ændring af sæt, samt initiering og overvågning af handling [229, 439, 591]. I en omfattende gennemgang anerkender Hill [230] kompleksiteten ved at undersøge eksekutiv funktion ved autismespektrumforstyrrelser (ASF). Dette ville omfatte den mulige indflydelse af IQ på eksekutiv præstation i disse grupper og muligheden for overlap mellem præstationer på test af eksekutiv funktion i andre ikke-eksekutive funktionsforstyrrelser (NDD'er), der sandsynligvis involverer forskelle i frontallappene. Derudover er der betydeligt modstridende fund hos personer med ASF og nedsat eksekutiv funktion baseret på laboratoriemålinger, operationelle opgaver og vurderingsbaserede målinger, især hos førskolebørn med ASF [291].

Som fremhævet i denne undersøgelse kan de primære årsager til kognitiv svækkelse ved autismespektrumforstyrrelser involvere neurologiske, immunologiske og gastrointestinale processer, som bør tage højde for både miljømæssige og ernæringsmæssige påvirkninger.

præ- og perinatal og måske endda senere. I betragtning af madens afgørende betydning for både grundlæggende overlevelse og kulturel interaktion introducerede Allen [15] en *"madteori"* (ToF) (analog med ToM) for at repræsentere et andet komplekst netværk, der er essentielt for normal kognition og i sammenhæng med neurokognitiv tilpasning. Som en del af denne teori spekulerer Allen i, at den udviklede interne kognitive repræsentation af vores kost i vores sind, ligesom andre komplekse kognitive evner, er afhængig af komplekse og overlappende dedikerede neurale netværk, der udvikler sig i barndommen under familiære og kulturelle påvirkninger. Implikationerne af ToF, som fremhævet af Allen, ville være, at kognitive aktiviteter relateret til mad kan være kognitive forstærkere for at opretholde en sund hjernefunktion i aldring, med implikationer for neurologiske udviklingsforstyrrelser og autismespektrumforstyrrelser.

ASD og selvets biologi

Fra et psykiatrisk perspektiv kan ASD-syndromet forstås som omfattende grundlæggende forstyrrelser af den menneskelige bevidsthed og selvbevidsthed.

Den første perceptuelle bevidsthed om den menneskelige organisme er tydelig i den neurale integration og den prospektive, primære Sensomotoriske intentioner hos fosteret i andet trimester [114], hvor selvbevidsthed opstår omkring det tredje leveår. Selvbevidsthed er et flerdimensionelt koncept, der involverer lige så meget bevidstheden om ens egen krop og image som genkendelsen af sig selv med bevidsthed om sin egen identitet. Forstyrrelser i selvbevidsthed er blevet grundigt undersøgt i forbindelse med ødelæggende neuropsykiatriske lidelser såsom skizofreni [549]. Ligesom ASD er skizofreni en heterogen tilstand uden kendt eller enkelt specifik ætiologi og er karakteriseret ved vrangforestillinger, hallucinationer, passivitetsfænomener, forstyrrede tankeprocesser, uorganiseret adfærd og kognitivt underskud. Tordjman et al. [535] diskuterer selvbevidsthedsforstyrrelser ved skizofreni og ASD, og hvordan forringelser af krop-selv kan føre til forringelser af selv-anden-differentiering og dens konsekvenser for social kommunikation, følelser, kognition og empati. Forringelser af krop-selv kan for eksempel udtrykkes gennem unormal genkendelse af selvbillede i dets fysiske dimension, og ændringer i kropsoplevelsen er karakteriseret ved en oplevelse af udførelsesformsmangel. Forfatterne fremhæver, hvordan autismespektrumforstyrrelser (ASF) fungerer som en model for at udforske selvbevidsthedens natur, hvilket kræver evnen til at reflektere over mentale tilstande og bevidstheden om ens egen krop og image som en genkendelse af sig selv med bevidsthed om ens identitet.

Frith og Happé fremhæver eksperimentelle studier af normal og unormal udvikling og antyder, at evnerne til at tilskrive sig selv og andre mentale tilstande er tæt forbundet [156].

Fra et filosofisk synspunkt deles karakteristikaene for selvgenkendelse, specificitet og hukommelse kun af immun- og nervesystemet [246]. Selvom de mekanismer, hvorved perifer immunitet kan påvirke neuronal funktion, stort set er ukendte, implicerer nyere fund dens indflydelse på kognitive evner, såsom rumlig indlæring og hukommelse [601]. Filiano et al. [146] implicerer adaptiv immundysfunktion i social dysfunktion og antyder en ko-evolutionær forbindelse mellem social adfærd og et antipatogent immunrespons drevet af interferonsignalering. I 2002 belyste Robertson en *"astrocentrisk hypotese",* der beskrev astrocytters essentielle rolle i bevidsthed og hukommelsesdannelse [451]. Pereira uddyber yderligere den potentielle forbindelse mellem immunsystemet og samvittighed ved hjælp af en neuro-astroglia interaktionsmodel for mental aktivitet [420]. Pereira spekulerer også i overgangen fra et neurocentrisk til et astrocentrisk perspektiv for kognitiv og sensorisk bearbejdning [419].

Costantini [96] giver perspektiver på den biologiske forbindelse mellem kropslig selvbevidsthed og immunsystemet [108], og Sánchez-Ramón og Faure [469] præsenterer en teori om hjernens selv fra et evolutionært biologisk perspektiv i analogi med det *"immune selv".* Forskere antager, at sondringen mellem selv/ikke-selv (interne/eksterne) input

Machine Translated by Google

af hjernen har et cellulært grundlag svarende til immunsystemet. Med yderligere udvidelse af analogien for at skitsere postulaterne for arketypiske autofrene sygdomme, der involverer *"selvets brud"*, såsom skizofreni og nogle former for epilepsi, ved at ekstrapolere fra de postulater, der definerer autoimmune sygdomme, stiller Bhat et al. [57] spørgsmålstegn ved, om falsk inferens på et immunologisk niveau ændrer budskabet, der formidles på et psykologisk niveau (eller omvendt) gennem en principiel udveksling mellem de to systemer. Forskere introducerer også det nye koncept *"neuroimmunologisk diaschise"* og muligheden for, at en diaschise af trusselsundgåelse kan bidrage til overlapningen mellem psykiatriske lidelser, immunologiske overfølsomheder og miljømæssige påvirkninger og ætiologier.

ASD og biologiske påvirkninger: En tovejskonflikt Gade

Hvis man sætter de underliggende fysiologiske mekanismer og medvirkende miljømæssige eksponeringer, der er blevet identificeret, sammen med de stigende rater over tid, er det svært at undgå den konklusion, at ASD, fra et biokemisk/patofysiologisk synspunkt, i det mindste for det meste, ligger på den anden side af forskellige former for *"vippepunkter"*, nogle måske endnu biofysiologisk ukarakteriserede, i udviklingen af funktion, der ville repræsentere en afvigelse fra de sædvanlige tilstande af hjernehomeostase, som for det meste er blevet antaget at være permanent. Fra ASD's perspektiv refererer begrebet *"vippepunkt"* til en kritisk tærskel, hvor forstyrrelser kan flytte et system til en ny og anderledes type selvorganisering [489]. I det meste af denne diskussion er *"ny og anderledes selvorganisering"* stiltiende blevet antaget at være *"værre"*. En sådan antagelse maler dog et ufuldstændigt billede. For det første værdsætter mange mennesker med autisme deres forskelligheder og har usædvanlige eller unikke talenter; der er ingen iboende grund til at udelukke hverken muligheden eller værdien af sådanne eventualiteter. For det andet kan miljømæssige traumer have både konstruktive og destruktive virkninger.

tive roller. Ikke desto mindre er der mange tilfælde af delvis til fuld helbredelse fra ASD, ofte opnået gennem omfattende og uafhængig indsats fra forældre til autistiske børn, og de udgør et skift til en ny og anderledes type organisation i en anden retning [211].

I sammenligning med økologisk genopretning involverer disse bestræbelser en øgning af sunde input, en aggressiv reduktion af den samlede belastning af destruktive input og en søgning efter flere niveauer af sådanne interventioner, hvor disse forhåbentlig konstruktive ændringer producerer højere niveauer af integration på tværs af systemer, der potenserer optimeringen af fysiologiske og psykologiske processer for homeostase.

Fremtidige retninger og terapeutisk behandling Modaliteter for ASD

I 1940'erne tilskrev Leo Kanner ætiologien for autismespektrumforstyrrelser (ASF) til den følelsesmæssige utilgængelighed af et berørt barns mor [203]. Selvom den var fejlagtig, betegnede denne misforståelse oprindeligt og varigt autisme som en *"hjernecentreret"* psykiatrisk lidelse, der krævede psykiatrisk behandling og medicin [98]. Derudover har der været næsten otte årtier med en fælles videnskabelig konsensus om en *"statisk"* genetisk ætiologi. Først i de seneste årtier har forskere undersøgt *"helkrops"* -patologier for nyfødte og børn diagnosticeret med ASF [216]. Ligesom med spørgsmålet om regressiv autisme er beviserne for, at ASF for nogle ikke er en livslang tilstand, en relativt ny tilføjelse til viden om ASF [211]. Isolerede rapporter om børn, der *"vokser fra autisme"*, var fyldt med forskningslitteraturen i 1980'erne og 1990'erne efter en tidligere indledende interesse for dette emne [579].

En yderligere begrænsning i vores forståelse af ASD-fænotypen omfatter det reduktionistiske paradigme, der ser den menneskelige organisme som en samling af enkelte mål for intervention og symptomlindring uden at undersøge dens sammenkoblede netværk. Dette paradigme har været centralt for moderne sundhedsmodeller i over 150 år [531]. Selvom det kan tilbyde et nyttigt første skridt i forståelsen af komplekse systemer, har dette paradigme også en tendens til at overforenkle ikke-smitsomme sygdomme og negligere heterogeniteten af deres medvirkende faktorer.

Dette gør det ikke blot til et ineffektivt værktøj til tilstrækkelig forståelse og behandling af den komplekse natur af heterogene lidelser såsom ASD, men også til en hindring for stræben efter at genoprette normal psykologisk og fysiologisk velvære, hvilket kræver en ikke-lineær dynamisk systemtilgang. Det er også klart, at den ikke-lineære, dynamiske natur af det udviklende sind og nerve- og immunsystemet indebærer, at potentielle afvigelser fra typisk udvikling ikke meningsfuldt kan indfanges med statiske, diskrete og lineære parametriske skalaer, der pålægges a priori [537].

Debatten fortsætter om immunsystemets rolle i autismespektrumforstyrrelser (ASF), og om immunforsvaret hos børn med ASF er hyperaktivt eller hypoaktivt [73] , eller om det varierer på tværs af spektret. Derudover afspejles ASF's heterogene natur ikke kun på celleniveau, men også i hele hjernens anatomi [411, 433] og lidelser i det perifere nervesystem [70]. Behovet for at styrke og accelerere præcisionsmedicin [206] og personlige medicinske tilgange er blevet tydeligt og afgørende for en effektiv behandling af ASF [433]. Desuden tager moderne terapeutiske metoder normalt en reduktionistisk tilgang.

Machine Translated by Google

tilgang og bruger ofte medicin under dække af en *"magisk kugle"* , der angiveligt kan eliminere en sygdoms årsag eller symptom. Dette enkeltmålsperspektiv har en tendens til at forsømme overvejelser om, hvordan disse lægemidler utilsigtet påvirker den menneskelige organismes samlede reguleringsevne fra et *"helkrops"* -perspektiv. En systemisk tilgang ville i stedet antyde, at lægemidler bør designes til at efterligne, modulere eller fremme kroppens naturlige opløsningsmekanismer i stedet for at forstyrre dem. I betragtning af de nuværende sundhedsmæssige og medicinske udfordringer er det tydeligt, at enkeltmolekyle-, enkeltmålsparadigmet ikke giver den specificitet og sofistikering, som en multitargeting-model har potentiale til at tilbyde [182].

ASD: Synspunkter fra miljømæssige eksposomer, Omics Technologies & BrSYS Medicin

Kritiske sårbarhedsvinduer omfatter perioden med moderens eksponering før undfangelsen og fra tidlig graviditet gennem barndommen, hvor etableringen af immunsystemet, værtsmikrobiomet, nervesystemet og det endokrine system kan forløbe i enten en sund eller usund retning afhængigt af eksponeringen [336]. Sårbarhedsvinduet for føtal og neonatal neurologisk udvikling bringer yderligere specificitet til ASD-fænotypen. Nyere forskning inden for forskellige sundhedsdiscipliner viser, at mangel og toksicitet er almindelige ætiologiske determinanter for dårligt helbred i den moderne æra [170]. Helheden af denne ofte kombinerede eksponering og mangel kan beskrives som det *"menneskelige eksponering"* og refererer til variationen af eksterne og interne kilder, herunder kemiske agenser, biologiske agenser eller stråling, fra undfangelsen og fremefter, over en hel levetid [554]. Det kemiske eksponeringsvindue indfanger yderligere mangfoldigheden og omfanget af eksponeringer for syntetiske kemikalier, kostbestanddele, psykosociale stressfaktorer, fysiske faktorer og deres tilsvarende biologiske reaktioner [551]. Det eksponerede kemiske rum forbliver stort set ukendt på grund af det store antal mulige kemiske strukturer, anslået til over 1060 unikke former [466]. Individuelle reaktioner på nuværende eksponeringer og sygdomsmodtagelighed påvirkes af flere faktorer, herunder genetik, genomiske varianter, epigenetik, fysiologi og sundhedsstatus, som alle involverer ændringer i biologiske veje; disse faktorer kan stamme fra nuværende eller tidligere eksponeringer (dvs. fra en arv af tidligere eksponeringer eller endda forfædres eksponeringer) [297]. Krausová et al.

[297] gennemgår den potentielle indvirkning på den tidlige levetid af multifaktorielle eksponeringer, der kan påvirke exposomet under graviditet eller efter fødslen, og fremhæver manglen på omfattende studier, der dækker en bred vifte af xenobiotika. Hertz-Picciotto et al. [226] rapporterer også, at eksponeringsniveauer hos gravide kvinder og spædbørn stort set er ukendte for de fleste forurenende stoffer, og at studier på eksposomskala af store kohorter med bredere Der er mangel på kemisk dækning. For nylig gennemførte Tartagli-one et al. [24, 519] en systematisk gennemgang af 24 case-control-studier og indikerede, at adskillige forurenende stoffer inden for de første tre leveår er signifikant forbundet med risikoen for ikke-destruktive defekter (NDD'er). Forfatterne anerkender dog, at der også er behov for yderligere undersøgelser for mere præcist at karakterisere risikoen for ikke-destruktive defekter ved at anvende en *"eksposomtilgang"*.

Eksposomet kan ses som et supplement til genomet [580] og omfatter alle eksterne og interne faktorer, der påvirker funktionelle proteiner, metabolitter og genekspression [35, 445]. Det ville være afgørende at betragte individuelle eksposomer som et grundlag for præcisionsmedicin [265]. Vores forståelse af kemiske eksposomers rolle i kroniske ikke-smitsomme sygdomme har udviklet sig betydeligt med højkapacitets molekylær-omik-teknikker (metagenomik, proteomik, metabolomik) [228], som giver værktøjer til et nyt fokus på tværfaglig forskning og personlig medicin til ASD. Maitre et al. [333] udviklede en plan for, hvordan multi-omik-teknologier kan indfange individuelle eksposomer og etablere sygdomssignaturer. I en multicenterkohorte af 1301 mor-barn-par forbandt forskere individuelle eksposomer af > 100 kemiske, udendørs, sociale og livsstilseksponeringer under graviditet og barndom. Det er værd at bemærke, at graviditetseksponeringer overvejende var forbundet med ændringer i DNA-methylering hos børn. I modsætning hertil er eksponeringer i barndommen forbundet med træk på tværs af alle omiske lag. En gennemgang af Higdon et al. [228] uddyber, hvordan forskellige sygdomsundertyper kan identificeres i ASD gennem integration og analyse af kliniske og multiomiske data.

Videnskaben bag omics-teknologier og immunsystemet i særdeleshed kan beskrives som immunomik [76].
Immunomik repræsenterer en bro til at belyse de komplekse interaktioner mellem gener, miljø, sygdomspatologi og immunsystemet. Det giver også en ny dimension til forståelsen af immunfarmakologi og immunotoksikologi med et enormt potentiale til at påvirke sygdommens ætiologi og patogenese og til udvikling af nye og personlige terapeutiske midler. Inflammasomer er multimere regulatoriske proteiner, der dannes i cytoseprocessen som reaktion på faresignaler, der forstyrrer cellulær homeostase, og som er involveret i inflammatoriske reaktioner, herunder produktion af proinflammatoriske cytokiner og programmeret pyroptose og autofagi [472]. Inflammasomaktivitet er tæt forbundet med adskillige menneskelige lidelser, herunder autoinflammation, hjerte-kar-sygdomme, neurodegeneration og kræft [158]. Saresella et al. [471] rapporterer, at flere inflammasomkomplekser aktiveres ved ASD og antyder, at terapeutiske strategier, der er målrettet mod inflammasomaktivering, kan være nyttige ved ASD. I betragtning af miljømæssige skadevirkningers rolle i ætiologien og patogenesen af ASD, giver disse tidlige undersøgelser grundlag for en bred og multifaktoriel analyse af potentielle individuelle underliggende årsager til

Machine Translated by Google

ASD og strategier for præcis og personlig terapi.
Yderligere retning for at benchmarke individuelle exposomer i en diagnose af ASD hos børn ville give inferens med høj opløsning og være afgørende for at mindske yderligere eskalering af sygdomstilstande i første omgang.

Komplekse systemer anerkendes nu som værende udvisende *"emergent"* adfærd, med funktioner, der stammer fra helheden af systeminteraktioner, som ofte er ikke-lineære og stokastiske. Med anvendelsen af omics-teknologier giver en systembiologisk tilgang [219] yderligere en dynamisk, multiskaleret og *"helkrops"* -tilgang til forståelse af ASD og udvikling af personlig behandling. Denne tilgang definerer menneskekroppen som et komplekst biologisk netværk af sammenkoblede komponenter (molekyler, celler, væv, organer) [442]. Dette omfatter ikke kun immunsystemet og nervesystemet, men også integrerede systemer for struktur og vedligeholdelse. Goldman et al. [182] udvider yderligere systembiologiparadigmet ved at fusionere det med regulatoriske og relevante empiriske og behandlingsmodeller, som de betegner som *"bioregulatorisk systemmedicin".* BrSM er forankret i ideen om, at robuste og effektive løsninger til

Komplekse sygdomme bør optimere et individs homeostatiske og allostatiske systemer og deres interaktioner på tværs af alle biologiske systemer og fremkommer delvist som en reaktion på begrænsningerne i den reduktionistiske perspektivmodel [531]. Et mål med BrSM ville være at udvikle biomarkører, der er skræddersyet til individuelle patofysiologiske sygdomstilstande, som forudsiger sundheds-sygdomskontinuumet og muliggør terapeutiske interventioner på det specifikke stadie af en patients sygdom.
En BrSM-tilgang inkorporerer også en flerskalatilgang og vil også understrege de samtidige og komplekse dynamiske interaktioner mellem aktiviteter på tværs af alle biologiske skalaer [188].

ASD-terapeutiske metoder: Standardbehandling & Den nyeste teknologi

Den almindelige vending *"børn er ikke små voksne"* er endnu mere sand i forbindelse med lægemiddeludvikling, hvor spædbørn, småbørn og børn placeres i den særlige kategori *"sårbar befolkning"* [187]. Klinisk udvikling af behandlinger for autismespektrumforstyrrelser (ASF) stiller udfordringer med hensyn til identifikation af egnede endepunkter, mangel på biomarkører for progression og regulatoriske overvejelser [175, 354]. Desuden kan bivirkninger være vanskelige at genkende hos nonverbale børn eller børn med kommunikationsvanskeligheder, da børn kan udvise forskellige adfærdsmønstre som bivirkninger af den samme terapeutiske intervention [577]. Bivirkninger kan også camoufleres af komorbiditeter hos personer med ASF. På dette grundlag må man anerkende det eksplicitte behov for en autentisk menneskelig forbindelse mellem behandler og patient med ASF.

Læger bruger ofte psykofarmaka til at behandle symptomer forbundet med autismespektrumforstyrrelser. Risperidon og aripiprazol er både antipsykotika og er de eneste lægemidler, der i øjeblikket er godkendt af den amerikanske FDA til behandling af irritabilitet hos børn med autismespektrumforstyrrelser [92]. Andre klasser af lægemidler, der almindeligvis ordineres off-label, omfatter stimulanter (f.eks. amfetamin og methylphenidater), selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI'er), ÿ2-adrenerge agonisthæmmere (f.eks. clonidin og guanfacin) og selektive norepinephrin-genoptagelseshæmmere [191, 299, 431]. West et al. [577] fandt, at nuværende farmakologiske interventioner, der anvendes til autismespektrumforstyrrelser, kun er moderat nyttige til behandling af symptomer forbundet med autismespektrumforstyrrelser, såsom opmærksomhed, aggression eller gentagne bevægelser, og de er kun minimalt effektive til at adressere de centrale mangler ved autismespektrumforstyrrelser. Alle disse klasser af lægemidler har specifikke bivirkninger og kræver professionel langsigtet overvågning og behandling af bivirkninger [18, 344, 541, 576]. Som et eksempel har King et al. [285] udførte et randomiseret klinisk forsøg med 149 personer

med ASD, der fik enten citalopram (n=76) eller placebo (n=76) i løbet af den 12-ugers terapeutiske periode. Kliniske resultater indikerede ingen signifikant forskel i forekomsten af positiv respons. Desuden var brugen af citalopram signifikant mere tilbøjelig til at være forbundet med bivirkninger, især øget energiniveau, impulsivitet, nedsat koncentration, hyperaktivitet, stereotypi, diarré, søvnløshed og tør hud eller kløe. Derudover udviser langt de fleste psykofarmaka et højt potentiale for fysiologisk afhængighed [370, 371] , hvilket ville gøre testning og brug i pædiatriske populationer udfordrende og potentielt risikabelt, hvis ikke overflødigt.

Biologiske og immunsuppressive lægemidler er de primære behandlingsværktøjer for autoimmune sygdomme, sammen med ikke-steroide antiinflammatoriske lægemidler og SSRI'er [180, 378]. Immunmodulerende midler er designet til at ligne antistoffer, receptorer og andre immunologiske faktorer. Nye immunmodulerende midler, herunder biologiske lægemidler, hvoraf mange først blev udviklet for nylig, kan give yderligere behandlingsmuligheder for ASD-patienter. Imidlertid er offentliggjorte data om kliniske forsøg hos ASD-patienter sparsomme [259]. Brugen af antiinflammatoriske lægemidler til behandling af ASD er blevet gennemgået af Hafizi, Tabatabaei og Lai [194]. Dette omfattede amantadin, et antiviralt og anti-Parkinson-lægemiddel; celecoxib, et ikke-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel; kortikosteroidet galantamin, en acetylcholinesterasehæmmer; intravenøs immunoglobulin; lenalidomid, et derivat af thalidomid; memantin, en NMDA-receptorblokker; minocyclin, et antibiotikum i tetracyclin-klassen med antiinflammatorisk effekt; antioxidanten N-acetylcystein; pioglitazon, et antidiabetisk lægemiddel; riluzol, en hæmmer af præsynaptisk frigivelse af glutamat; palmitoylethanolamid, et fedtsyreamid med neurobeskyttende, antiinflammatoriske og antinociceptive egenskaber; pentoxifyllin, et xanthinderivat, der har en hæmmende effekt på inflammatoriske reaktioner; spironolacton, en antagonist for aldosteronreceptoren; og topiramat,

Machine Translated by Google

en medicin mod epilepsi. Forfatterne konkluderede, at der for alle de undersøgte lægemidler manglede grundige kliniske forsøg og meget få succesfulde replikationer, der adresserede de centrale karakteristika eller tilhørende symptomer ved autismespektrumforstyrrelse (ASF). Desuden udviste alle terapeutiske midler lave sikkerhedsprofiler, herunder alvorlige systemiske bivirkninger.

Førstelinjebehandlinger for autoimmun encefalitis omfatter aggressive lægemidler, herunder intravenøse steroider og immunoglobulin, plasmaudskiftning og immunadsorption [485]. Effektstudier med disse lægemidler har givet modstridende resultater, og hver af disse behandlinger kan resultere i en immunkompromitteret tilstand, hvilket sætter den berørte befolkning i risiko for alvorlige infektioner eller immunrelaterede sygdomme.

sygdomme, malignitet og kardiovaskulære tilstande [329].
Kliniske undersøgelser med stamcelleprodukter anvendes i øjeblikket til en bred vifte af tilstande ved hjælp af en række forskellige stamcelletyper [122]. Siniscalco, Bradstreet og Antonucci [492] har gennemgået det terapeutiske potentiale af hæmatopoietiske stamceller (HSC) i ASD-relateret inflammation. Forskerne konkluderer, at selvom HSC'er er attraktive kandidater til potentiel genopretning af ASD-relaterede immunmedierede patologier, blev der rejst bekymringer om flere livstruende risici. Disse omfatter unormal transport af stamceller fra BBB ind i CNS, deraf følgende utilsigtede konsekvenser, stamcellernes tovejskarakter og det potentielle bidrag til den inflammatoriske tilstand samt risikoen for graft-versus-host-sygdom [312].

Andre nye interventioner mod autismespektrumforstyrrelser omfatter mikrobiel transplantationsterapi (MTT). Faktisk anerkendte FDA i 2019 mikrobiel transplantationsterapi med en *"fast-track"* -betegnelse til ASD-behandling [6]. MTT er en ny metode til at modificere det mikrobielle økosystem i værtens mave-tarmkanal. MTT har vist succes i kliniske forsøg med

Signifikante forbedringer i mave-tarmsymptomer, autismerelaterede symptomer og tarmmikrobiotaens økologi. Kang et al. [261] rapporterer vigtige ændringer i tarmmikrobiotaen ved afslutningen af behandlingen, som forblev ved opfølgning, herunder signifikante stigninger i bakteriediversitet og relative forekomster af *Bifidobacteria* og *Prevotella.* Sådanne interventioner er imidlertid påtrængende, kan have negative virkninger og medfører adskillige begrænsninger med hensyn til kilden og ensartetheden af donorafføring. Derudover kan brugen af voksne fækale donorer korrelere med udviklingen af aldrende fysiologisk funktion og uønskede immunreaktioner [88]. Derudover mangler der kliniske data hos børn vedrørende mange aspekter af MTT, såsom ensartetheden af de anvendte transplantationsprotokoller og administrationsvejen (oral, endoskopi eller lavement).

ASD-terapi: Personlig og præcis Ernæring og sind-krop-modaliteter

Maksimerne *"lad din mad være din medicin"* tilskrives Hippokrates *(ca.* 400 f.Kr.) og *'du er, hvad du spiser'* af Jean Anthelme Brillat-Savarin (i 1826) er lige så relevante i dag, som de var dengang. I moderne tid er forskning i disse bioaktive naturprodukter, der stammer fra lægeplanter, svampe og mikroorganismer, også baseret på gammel etnofarmakologisk (herunder entheogene) menneskelig praksis [367, 590]. Praktiske beviser har givet rigelig bekræftelse fra forældre til børn med autismespektrumforstyrrelser og klinikere af nytten af mad og kost til behandling af symptomer og sporadisk reversering af de centrale symptomer på autismespektrumforstyrrelser [85]. Disse tilgange involverer primært en justering af kostvaner, der begynder med fjernelse af alle ultraforarbejdede fødevarer og opmuntring til økologiske og fuldkostkostvaner. Faktisk er ernæringens afgørende rolle i at optimere, fremme og genoprette mental sundhed først nu ved at blive anerkendt inden for medicinsk praksis og inden for psykiatriens praksis [460]. Peper og Shufor [416] opfandt udtrykket *"bedstemorterapivurdering"* i en anbefaling om, at kost og ernæringsmangel skulle være den første linje i vurderingen af autismespektrumforstyrrelser og ADHD. GI-lidelser

Ved ASD og deres behandling gennem ernæringsterapi kan det også give mulighed for at modulere udtrykket af sociale og adfærdsmæssige symptomer gennem GBA. Dette inkluderer ikke kun anvendelse af fødevarer rige på probiotika [480], men også direkte administration af præbiotika samt postbiotika [597]. Sidstnævnte giver strategier til at understøtte naturlig tarmheling og et skift i GI-homeostase fra potentielt patogen til gavnlige og medfødte mikrobielle økologier eller i det mindste til at genoprette tarmens eubiose. Faktisk ville genoprettelse af GI-mikrobiomet være en forudsætning for en vellykket ændring af inflammationsprocesser identificeret i enhver kronisk sygdom [323, 326]. van den Brink et al. [71] uddyber yderligere strategier til at (gen)vinde inflammatorisk fleksibilitet ved regelmæssige milde metaboliske udløsere gennem perspektiver af trænet immunitet, hormese og pro-resolution.

Modulering af neuro-immun-mikrobiom-aksen med *"fuldspektrede"* funktionelle fødevarer og botaniske plantebaserede lægemidler giver yderligere et multitargeting-paradigme og muliggør en synergistisk eller *"entourage-effekt". "Entourage-effekten"* refererer i bund og grund til interaktionen mellem ikke kun primære og sekundære terapeutiske midler (f.eks. alkaloider, præ- og postbiotika, antioxidanter og mikrobielle samfund, der lever i fermenterede fødevarer), der har vist sig at have terapeutisk potentiale, men også utallige sekundære metabolitter i det *"næringsmæssige mørke stof"* i *"fødevareområdet"* [448, 479, 590].

Dyr undgår generelt disse potentielt giftige molekyler, men vores hominide forfædre valgte selektivt at indtage fødevarer rige på sekundære metabolitter [310] (dvs. polyfenoler, flavonoider, carotenoider, phytosteroler, polysaccharider, trit-erpenoider, tanniner, saponiner og aske) som et middel til at supplere deres ernæring, og som senere dannede grundlaget for naturlig og allestedsnærværende arkaisk medicinsk praksis og folklore. Wellness- og terapeutiske metabolitter, der findes i fødevarer og botaniske produkter, når de indtages i deres naturlige matrix, er

Machine Translated by Google

generelt sikkert selv til kronisk forbrug, med ekstremt lav toksicitet, let optagelse eller nedbrydning i kroppen, lav retention og lavt potentiale for fysiologisk afhængighed [583].

Trods betydelig interesse og evidens fra den virkelige verden for nytten af kostinterventioner til behandling af autismespektrumforstyrrelser (ASF), er der ingen konsensus om optimal ernæringsterapi, mens der er megen kontrovers omkring dens effektivitet [125, 153, 263, 269, 303, 373]. Hvad angår farmaceutiske interventioner, er manglen på konsensus ikke overraskende i betragtning af ASF's heterogene natur. Dette understreger yderligere, at der ikke findes nogen *"one-size-fits-all"* , og at behovet for et præcist og personligt tilpasset medicinparadigme, der går ud over den moderne reduktionistiske tilgang gennem anvendelse af multidimensionel, tværfaglig ernæringsterapi, er stærkt. Et paradigme til at adressere nuværende faldgruber for succesfuld ernæringsintervention til behandling af ASF kunne være gennem konvergens af ernæringsvidenskab med omics-teknologi eller *"nutrigenomics"* [402] (fig. 3). Integrationen af ernæringssystemer med gen- og proteinekspressionsprofiler og metaboliske fingeraftryk muliggør en mere omfattende analyse af den individuelle respons på enhver ernæringsintervention [33].

"Nutrigenomics" giver en mere global og omfattende forståelse af, hvordan fødevarekomponenter påvirker sundhedsstatus [33] , og nye muligheder orienteret mod personlige interventioner [33]. Et par studier af transkriptomiske, proteomiske og metabolomiske studier har vist funktionelle fødevarers og deres bioaktive komponenters evne til at bekæmpe oxidativ skade [375] og modulere den underliggende dynamik i lavgradig kronisk, systemisk inflammation, nedsat metabolisk fleksibilitet og dysregulering.

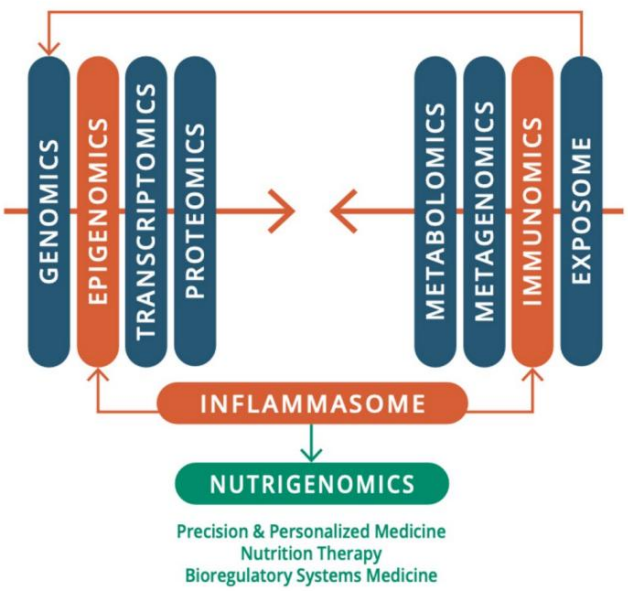

Fig. 3 Omics; nutrigenomics og bioregulatoriske systemmedicin til ASD

[81]. Faktisk, selvom konceptet med kombinerede *"omics"* (Fig. 3) er interessant konceptuelt, men den forbliver teoretisk, og der kræves meget arbejde for at udvikle en sådan platform som standardbehandling i klinikken.

Udover *"krop-sind"* -modaliteter er *"sind-krop"* -modaliteter også blevet anbefalet af sundhedspersonale, der er aktive inden for feltet, og der er beskeden klinisk evidens, der understøtter deres effektivitet i forhold til resultater som social kommunikation, kognitive funktioner og angst [12, 239]. Ikke-farmakologiske interventioner, der er standardbehandling, omfatter kognitive og adfærdsmæssige terapier (CBT) til at adressere angstproblemer hos børn med ASD [505, 585] og til at fremme autonomi og følelsesmæssigt velvære [365].

Kognitiv adfærdsterapi (CBT) hjælper med at styrke kognitive færdigheder, såsom mental fleksibilitet og problemløsning, som er essentielle for et uafhængigt og tilfredsstillende liv [365]. Det er også værd at bemærke, at det er blevet spekuleret i, at cirka 90 % af vagusfibrene mellem tarm og hjerne er afferente, hvilket tyder på, at hjernen mere er en modtager end en sender i forbindelse med kommunikation mellem hjerne og tarm [54]. Ikke desto mindre fastslår dette stadig rollen af ikke-farmakologiske *"sind-krop"* -interventioner for genoprettelsen af normal neuro-immuno-mikrobiota-funktion hos personer med autismespektrumforstyrrelser. Baniel et al. [36] giver på det allernyeste niveau et teoretisk grundlag for anvendelsen af Feldenkrais-metoden og Baniel Method® NeuroMovement®-interventionsmetoder hos børn og voksne, der oplever forskellige motoriske, kognitive og sociale udfordringer. Disse metoder udnytter neuroplasticitet gennem udnyttelse af bevægelse, gennem en danselignende dyadisk proces med selvopdagelse, der efterligner den spontane, organiske måde, hvorpå børn typisk udvikler sig, leger, lærer og vokser. Denne terapeutiske metode ville også eksemplificere anvendelsen af bevidsthed [422] til at påvirke og afhjælpe processer på højere niveau inden for selvbevidsthed og kognition og til at forbedre sociale interaktioner for personer med autismespektrumforstyrrelser.

Andre banebrydende ikke-farmakologiske teknologier omfatter åndedrætstræning [10, 366]. Brugen af bevidste åndedrætspraksisser til fysisk, psykologisk, følelsesmæssig og åndelig helbredelse har en lang og varieret historie [148].
Der har dog været begrænset arbejde med at bringe disse praksisser i en sammenhængende og samlet form, der bidrager til feltet.

af kropspsykoterapi [553]. Samlet set tyder forskningsresultater på, at åndedrætsarbejde kan være effektivt til behandling af angst, depression og PTSD [10]. De fysiske fordele ved åndedrætsarbejde kan opsummeres som forbedring af immunfunktionen; regulering af ophidselse; reduktion af bihuleproblemer; balancering af hormoner, enzymer, neurotransmittere og hjernebølger; stabilisering af blodgasser; fremme af fordøjelse, cirkulation og korrekt organfunktion; fremme af affaldsstofskifte, justering af kropsholdning, reduktion af muskelspændinger; og øget motilitet, mobilitet og bevægelseseffektivitet [17, 34, 87, 553]. Trods foreløbige beviser for åndedrætsarbejdets effektivitet i behandling af almindelig psykisk lidelse, er der mere forskning i gang.

Machine Translated by Google

nødvendigt for at evaluere dens anvendelighed til behandling af symptomer og kerneproblemer ved ASD [17, 34, 87, 553].

Afsluttende bemærkninger

Den eksplicitte rolle af miljømæssig (xenobiotisk) skade i ætiologien og patogenesen af ASD er blevet spekuleret i i over et halvt århundrede og fremhævet her. Kronisk eller akut xenobiotisk aktivering af immunsystemet ville udløse selvforstærkende sygdomsprocesser gennem mislykket afbrydelse af stressresponsivitet. ASD er derfor et eksempel på en situation, der opstår, når tingene *"går ud over vippepunktet"* på forskellige sårbare stadier af neurologisk og immunologisk udvikling. Som fremhævet i denne gennemgang, antages den komplekse patofysiologi og heterogene ASD-fænotype for nogle individer med ASD at være relateret til dereguleringen af immunsystemet. Dette rejser spørgsmålet for nogle individer diagnosticeret med ASD om, hvorvidt manifestationen af immuncellepatologi og immunsystemdysregulering virkelig er involveret i patogenesen, eller om de er epifænomener for lidelsen; og om deres hjerne virkelig og iboende er elektrokemisk *"defekt"* eller i stedet biokemisk *"obstrueret"?* Til støtte for sidstnævnte model har D'Adamo et al. [104] for nylig fremlagt en caserapport om reversering af autismesymptomer hos en af to dizygote tvillinger, der hver boede hos en forskellig forælder, hvor reversering kun forekom hos det barn, der modtog en personlig livsstils- og miljømodifikationstilgang. Disse fund og andre offentliggjorte tilfælde af ASD-reversering er opmuntrende. Vi vil anbefale mere dialog mellem forældre, klinikere og akademikere med yderligere dokumentation af regression og bedring. Derudover vil vi også anbefale mere forskning i en *"bottom-up/ middle-out/ top-down"* -tilgang for at løse problemet med, hvordan man forklarer transmissionen af immun-/

biokemiske/metaboliske/bioenergetiske forstyrrelser (nederst) til neuro-immuno-biokemisk-metabolisk-bioenergetisk synkronisering og kohærens (i midten) og derfra til neurokognition/adfærd/social funktion (øverst) for personer med autismespektrumforstyrrelser (ASF). En krydsning af ASF-patofysiologi med autoinflammatoriske og autoimmune tilstande giver yderligere en ny hypotese til forståelse af patogenesen af ASF. Desuden kan omik og immunomik give banebrydende platforme til at belyse de komplekse interaktioner mellem gener, miljø, sygdomspatologi og immunsystemet, hvilket fører til ASF-fænotyper og udvikling af sikre og effektive personlige terapeutiske løsninger, der adresserer de centrale symptomer på ASF. En vigtig konklusion fra denne undersøgelse ville faktisk være at fremhæve det primære behov for en multiskala, multisystemisk, individualiseret interventionstilgang til at hjælpe mennesker med ASF. Derudover, efterhånden som et sådant program begynder at modnes, vil vi også støtte design og implementering af samarbejdsbaserede forskningsinfrastrukturer for at indfange kognitive/følelsesmæssige/sociale/bevidsthedsmæssige resultater og tage højde for hele spektret af hierarkiske niveauer af biologisk opløsning hos de personer, der modtager disse integrerede behandlinger.

I 2009 fremsatte Plotkin, Gerber og Offit den dristige erklæring: "Autisme er ikke en immunmedieret sygdom."

I modsætning til autoimmune sygdomme som multipel sklerose er der ingen tegn på immunaktivering eller inflammatoriske læsioner i centralnervesystemet hos personer med autisme" [428]. Perspektiver, teorier og videnskabelig og klinisk forskning i denne undersøgelse er i stærk modstrid med ovenstående påstand. Derudover mener vi, efter at have gennemgået de utroligt komplekse neuro-immuno-mikrobiota-interaktioner, der er impliceret i klinisk forskning, at først når vi forstår, at ASD ikke er genetisk uundgåelig eller en genetisk tragedie, men en miljømæssig og fysiologisk katastrofe, vil vi virkelig være i stand til at forstå og adressere de grundlæggende årsager til den dramatiske stigning i dens prævalens. Faktisk tyder videnskabelige beviser, der præsenteres her, på, at personer med ASD er "kanariefuglene i kulminen" - det vil sige, at de er de mest modtagelige blandt os, der først rammes af problemer, der i sidste ende kan nå os alle [383]. Desuden er det ret plausibelt, at denne katastrofe går ud over ASD. Stigningen i ASD kan meget vel i betydelig grad udvikle sig eller opstå fra overlappende sårbarhedsveje forbundet med systemiske problemer med andre kroniske sygdomme [572]. Pointen fremover bliver ikke blot at støtte og søge fuld bedring for dem, der er diagnosticeret med autisme, men også for åbent at adressere, hvordan vi som individer, familier, lokalsamfund og samfund i moderne tid mest effektivt kan beskytte fremtidige generationer.

Tak til Maggie Humphries for den grafiske forbedring af figurerne og Margot DesBois for hendes konstruktive kritik.

Forfatterbidrag. Undersøgelsens idé og design er udarbejdet af Hooker og Varia. Det første udkast til manuskriptet blev skrevet af Varia, med yderligere skrivning, gennemgang og redigering af Hooker, Herbert og Varia. Alle forfattere har læst og godkendt det endelige manuskript.

Datatilgængelighed Der blev ikke anvendt data til den forskning, der er beskrevet i artiklen.

Erklæringer

Konkurrerende interesser Forfatterne erklærer ingen konkurrerende interesser.

Open Access Denne artikel er licenseret under en Creative Commons Navngivelse-IkkeKommerciel-IngenBearbejdelser 4.0 International Licens, som tillader enhver ikke-kommerciel brug, deling, distribution og reproduktion i ethvert medie eller format, så længe du giver passende kredit til den/de oprindelige forfatter(e) og kilden, giver et link til Creative Commons-licensen og angiver, om du har ændret det licenserede materiale.
Du har ikke tilladelse under denne licens til at dele bearbejdet materiale, der er afledt af denne artikel eller dele af den. Billederne eller andet tredjepartsmateriale i denne artikel er inkluderet i artiklens Creative Commons-licens.

Machine Translated by Google

licens, medmindre andet er angivet i en kreditlinje til materialet. Hvis materialet ikke er inkluderet i artiklens Creative Commons-licens, og din tilsigtede brug ikke er tilladt i henhold til lovbestemmelse eller overstiger den tilladte brug, skal du indhente tilladelse direkte fra indehaveren af ophavsretten. For at se en kopi af denne licens, besøg http://crea-tivecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/.

Referencer

1. Abbaoui A, Fatoba O, Yamashita T (2023) Meningeale T-cellers funktion i centralnervesystemets homeostase og neurodegenerative sygdomme. Front Cell Neurosci. https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1181071
2. Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, Yusof SR, Begley DJ (2010) Blod-hjerne-barrierens struktur og funktion. Neuro-biol Dis 37(1):13-25. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.07.030
3. Abnave P, Ghigo E (2019) Immunsystemets rolle i regenerering og dets dynamiske samspil med voksne stamceller. Semin Cell Dev Biol 87:160–168. https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.04.002
4. Abo-Shaban T, Sharna SS, Hosie S, Lee CYQ, Balasuriya GK, McKeown SJ (2023) Problemer med pletvis væv: definition af roller for tarmassocieret lymfoidvæv i neurologisk udvikling og sygdom. J Neural Transm 130(3):269–280. https://doi.org/10.1007/s00702-022-02561-x
5. Ackerman LS (2006) Kønshormoner og autoimmunitetens opståen. Arch Dermatol 142(3):371–376. https://doi.org/10.1001/ærkederm.142.3.371
6. Adams JB, Borody TJ, Kang DW, Khoruts A, Krajmalnik-Brown R, Sadowsky MJ (2019) Mikrobiotatransplantationsterapi og autisme: erfaringer til klinikken. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 13(11):1033–1037. https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1687293
7. Ahmad SF, Ansari MA, Nadeem A, Bakheet SA, AL-Ayadhi LY, Attia SM (2019) Forhøjet IL-16-ekspression er forbundet med udvikling af immundysfunktion hos børn med autisme. Psykofarmakologi 236(2):831–838. https://doi.org/10.1007/s00213-018-5120-4
8. Ahmad SF, Nadeem A, Ansari MA, Bakheet SA, Attia SM, Zoheir KMA et al. (2017) Ubalance mellem det anti- og proinflammatoriske miljø i blodleukocytter hos autistiske børn. Mol Immunol 82:57–65. https://doi.org/10.1016/j.molimm.2016.12.019
9. Ahmad SF, Zoheir KMA, Ansari MA, Nadeem A, Bakheet SA, AL-Ayadhi LY et al. (2017) Dysregulering af Th1-, Th2-, Th17- og T-regulatorisk celle-relateret transkriptionsfaktorsignalering hos børn med autisme. Mol Neurobiol 54(6):4390–4400. https://doi.org/10.1007/s12035-016-9977-0
10. Aideyan B, Martin GC, Beeson ET (2020) En praktikers guide til åndedrætsarbejde i klinisk mental sundhedsrådgivning. J Ment Health Counsel 42(1):78–94. https://doi.org/10.17744/mehc.42.1.06
11. Akdis CA (2021) Forklarer epitelbarrierehypotesen stigningen i allergi, autoimmunitet og andre kroniske tilstande? Nat Rev Immunol 21(11):739–751. https://doi.org/10.1038/s41577-021-00538-7
12. Akers JS, Davis TN, Gerow S, Avery S (2020) Faldende motorisk stereotypi hos personer med autismespektrumforstyrrelse: en systematisk gennemgang. Res Autism Spectr Disord 77:101611. https://doi.org/10.1016/j.rasd.2020.101611
13. Albert LJ, Inman RD (2000) Gram-negative patogener og molekylær efterligning: er der argumenter for fejlagtig identitet? Trends Microbiol 8(10):444–445. https://doi.org/10.1016/S0966-842X(00)01840-0
14. Albert LJ, Inman RD (1999) Molekylær efterligning og autoimmunitet. N Engl J Med 341(27):2068–2074. https://doi.org/10.1056/NEJM199912303412707
15. Allen JS (2012) Teorien om mad" som en neurokognitiv tilpasning. Am J Hum Biol 24(2):123–129. https://doi.org/10.1002/ajhb.22209
16. Allen M, Huang BS, Notaras MJ, Lodhi A, Barrio-Alonso E, Lituma PJ et al (2022) Astrocytter afledt af ASD-individer ændrer adfærd og destabiliserer neuronal aktivitet gennem afvigende Ca2+-signalering. Mol Psychiatry 27(5):2470–2484. https://doi.org/10.1038/s41380-022-01486-x
17. Almahayni O, Hammond L (2024) Har Wim Hof-metoden en gavnlig indvirkning på fysiologiske og psykologiske resultater hos raske og ikke-raske deltagere? En systematisk gennemgang. PLoS One 19(3):e0286933. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286933
18. Alsayouf HA (2024) Voksende beviser for farmakoterapiens effektivitet i håndteringen af ADHD hos små børn med eller uden autismespektrumforstyrrelse: en minireview. Front Psychiatry. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1408876
19. American Psychiatric Association (2013) Diagnostisk og statistisk manual for psykiske lidelser: DSM-5. American Psychiatric Association, Washington, DC
20. American Psychiatric Association (1980) Diagnostisk og statistisk manual for psykiske lidelser (DSM-III). American Psychiatric Association, Washington, DC
21. Ames JL, Sharma V, Lyall K (2025) Effekter af PFAS-eksponering i tidlig alder på børns neurologiske udvikling: en gennemgang af evidens- og forskningshuller. Curr Environ Health Rep 12(1):9. https://doi.org/10.1007/s40572-024-00464-5
22. Amor S, Puentes F, Baker D, Van Der Valk P (2010) Inflammation i neurodegenerative sygdomme. Immunology 129(2):154–169. https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2009.03225.x
23. An J, Liu Y, Wang Y, Fan R, Hu X, Zhang F et al. (2022) Tarmslimhindens barrieres rolle i autoimmune sygdomme: et potentielt mål. Front Immunol. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.871713
24. Anderson M, Hooker BS, Herbert M (2008) Brobygning fra celler til kognition i autismepatofysiologi: biologiske veje til defekt hjernefunktion og plasticitet. Am J Biochem Biotechnol 4(2):167–176. https://doi.org/10.1007/s12010-007-8041-y
25. Angajala A, Lim S, Phillips JB, Kim JH, Yates C, You Z, Tan M (2018) Mitokondriernes forskellige roller i immunresponser: nye indsigter i immunmetabolisme. Front Immunol 9:1605. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01605
26. Angelidou A, Alysandratos KD, Asadi S, Zhang B, Francis K, Vasiadi M et al. (2011) Kort rapport: "allergiske symptomer" hos børn med autismespektrumforstyrrelser. Mere end det, man umiddelbart ser? J Autisme Udviklingsforstyrrelse 41:1579–1585. https://doi.org/10.1007/s10803-010-1171-z
27. Ansaldo E, Farley TK, Belkaid Y (2021) Kontrol af immunitet via mikrobiota. Annu Rev Immunol 39(1):449–479. https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-093019-112348
28. Ardalan M, Mallard C (2024) Fra hormoner til adfærd gennem mikroglial mitokondriefunktion. Brain Behav Immun 117:471–472. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2024.02.012
29. Ashwood P, van de Water J (2004) En gennemgang af autisme og immunresponset. Clin Dev Immunol 11(2):165. https://doi.org/10.1080/10446670410001722096
30. Asperger H (1944) Die „Autistischen psychopathen" im kinde-salter. Arch Psychiatr Nervenkr 117(1):76–136. https://doi.org/10.1007/BF01837709
31. Azzalini D, Rebollo I, Tallon-Baudry C (2019) Viscerale signaler former hjernens dynamik og kognition. Trends Cogn Sci 23(6):488–509. https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.03.007

Machine Translated by Google

32. Bach JF (2018) Hygiejnehypotesen i autoimmunitet: patogeners og kommensale bakteriers rolle. Nat Rev Immunol 18(2):105–120. https://doi.org/10.1038/nri.2017.111
33. Badimon L, Vilahur G, Padro T (2017) Systembiologiske tilgange til at forstå ernæringens virkninger og fremme sundhed. Br J Clin Pharmacol 83(1):38–45. https://doi.org/10.1111/bcp.12965
34. Bahi C, Irrmischer M, Franken K, Fejer G, Schlenker A, Deijen JB, Engelbregt H (2024) Effekter af bevidst forbundet vejrtrækning på kortikal hjerneaktivitet, humør og bevidsthedstilstand hos raske voksne. Curr Psychol 43(12):10578–10589. https://doi.org/10.1007/s12144-023-05119-6
35. Balcells C, Xu Y, Gil-Solsona R, Maitre L, Gago-Ferrero P, Keun HC (2024) Slørede linjer: krydsning af grænserne mellem det kemiske eksposom og metabolomet. Curr Opin Chem Biol 78:102407. https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2023.102407
36. Baniel A, Almagor E, Sharp N, Kolumbus O, Herbert MR (2025) Fra at fikse til at forbinde – udvikling af gensidig empati guidet gennem bevægelse som en ny vej til opdagelsen af bedre resultater inden for autisme. Front Integr Neurosci 18:1489345. https://doi.org/10.3389/fnint.2024.1489345
37. Baquero F, Coque TM, Galán JC, Martinez JL (2021) Oprindelsen af nicher og arter i bakterieverdenen. Front Microbiol. https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.657986
38. Barbaro J, Dissanayake C (2009) Autismespektrumforstyrrelser i spædbarnsalderen og småbørnsalderen: en gennemgang af evidensen om tidlige tegn, tidlige identifikationsværktøjer og tidlig diagnose. J Dev Behav Pediatr 30(5):447–459. https://doi.org/10.1097/dbp.0b013e3181ba0f9f
39. Barker K, Galardi TR (2015) Diagnostisk domæneforsvar: autismespektrumforstyrrelse og DSM-5. Soc Probl 62(1):120–140. https://doi.org/10.1093/socpro/spu001
40. Barlattani T, D'Amelio C, Cavatassi A, De Luca D, Di Stefano R, Di Berardo A et al (2023) Autismespektrumforstyrrelser og psykiatriske komorbiditeter: en narrativ gennemgang. J Psykopatol. https://doi.org/10.36148/2284-0249-N281
41. Baron-Cohen S (2000) Teori om sindet og autisme: En gennemgang. I International Review of Research in Mental Retardation 23: 169–184. Akademisk Forlag. https://doi.org/10.1016/S0074-7750(00)80010-5
42. Baron-Cohen S (2004) Den kognitive neurovidenskab ved autisme. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75(7):945–948. https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.018713
43. Baron-Cohen S, Ring HA, Bullmore ET, Wheelwright S, Ash-win C, Williams SCR (2000) Amygdala-teorien om autisme. Neurosci Biobehav Rev 24(3):355–364. https://doi.org/10.1016/S0149-7634(00)00011-7
44. Basheer S, Venkataswamy MM, Christopher R, Van Amelsvoort T, Srinath S, Girimaji SC, Ravi V (2018) Immunforstyrrelser hos børn med autismespektrumforstyrrelse: et case-control-studie fra et neuropsykiatrisk hospital i Indien. Psycho-neuroendocrinology 94:162–167. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.05.002
45. Bauman ML (2010) Medicinske komorbiditeter ved autisme: udfordringer ved diagnose og behandling. Neurotherapeutics 7:320–327. https://doi.org/10.1016/j.nurt.2010.06.001
46. Bauman ML, Kemper TL (2005) Neuroanatomiske observationer af hjernen hos autister: en gennemgang og fremtidige retninger. Int J Dev Neurosci 23(2–3):183–187. https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2004.09.006
47. Baumann N, Pham-Dinh D (2001) Oligodendrocytter og myelins biologi i pattedyrs centralnervesystem. Physiol Rev 81(2):871–927. https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.2.871
48. Becker EBE, Stoodley CJ (2013) Kapitel et - Autismespektrumforstyrrelse og lillehjernen. I G. Konopka (red.), International Review of Neurobiology 113: 1–34. Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-418700-9.00001-0
49. Bei R, Masuelli L, Palumbo C, Modesti M, Modesti A (2009) Et fælles repertoire af autoantistoffer deles af kræft- og autoimmune sygdomspatienter: inflammation i deres induktion og indvirkning på tumorvækst. Cancer Lett 281(1):8–23. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.11.009
50. Bellot-Saez A, Cohen G, van Schaik A, Ooi L, W Mor-ley J, Buskila Y (2018) Astrocytisk modulation af kortikale oscillationer. Sci Rep 8(1):11565. https://doi.org/10.1038/s41598-018-30003-w
51. Benakis C, Martin-Gallausiaux C, Trezzi JP, Melton P, Liesz A, Wilmes P (2020) Mikrobiom-tarm-hjerne-aksen i akutte og kroniske hjernesygdomme. Neurobiol Dis 61:1–9. https://doi.org/10.1016/j.conb.2019.11.009
52. Beopoulos A, Gea M, Fasano A, Iris F (2021) Neuroanatomiske ændringer i det autonome nervesystem kan fremkalde og opretholde gastrointestinal dysbiose ved autismespektrumforstyrrelse (ASD): en ny mekanistisk hypotese om mikrobiom-vært-interaktion. Nutrients 14(1):65. https://doi.org/10.3390/nu14010065
53. Bernard S, Enayati A, Redwood L, Roger H, Binstock T (2001) Autisme: en ny form for kviksølvforgiftning. Med Hypotheses 56(4):462–471. https://doi.org/10.1054/mehy.2000.1281
54. Berthoud HR, Neuhuber WL (2000) Funktionel og kemisk anatomi af det afferente vagussystem. Auton Neurosci 85(1):1–17. https://doi.org/10.1016/S1566-0702(00)00215-0
55. Bethell CD, Kogan MD, Strickland BB, Schor EL, Robertson J, Newacheck PW (2011) En national og statslig profil af førende sundhedsproblemer og sundhedskvalitet for amerikanske børn: vigtige forsikringsforskelle og variationer på tværs af stater. Acad Pediatr 11(3):S22–S33. https://doi.org/10.1016/j.acap.2010.08.011
56. Bhagavati S (2021) Autoimmune lidelser i nervesystemet: patofysiologi, kliniske træk og terapi. Front Neurol 12:664664. https://doi.org/10.3389/fneur.2021.664664
57. Bhat A, Parr T, Ramstead M, Friston K (2021) Immunoceptiv inferens: hvorfor er psykiatriske lidelser og immunresponser forbundet? Biol Philos 36(3):27. https://doi.org/10.1007/s10539-021-09801-6
58. Bien CG, Elger CE (2007) Limbisk encephalitis: en årsag til temporallapsepilepsi med debut i voksenlivet. Epilepsy Behav 10(4):529–538. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.03.011
59. Bjørklund G, Meguid NA, El-Bana MA, Tinkov AA, Saad K, Dadar M et al. (2020) Oxidativ stress ved autismespektrumforstyrrelser. Mol Neurobiol 57(5):2314–2332. https://doi.org/10.1007/s12035-019-01742-2
60. Bjørklund G, Mkhitaryan M, Sahakyan E, Fereshetyan K, Meguid NA, Hemimi M et al (2024) Forbindelse af miljøkemikalier til neuroinflammation og autismespektrumforstyrrelse: mekanismer og implikationer for forebyggelse. Mol Neurobiol 61(9):6328–6340. https://doi.org/10.1007/s12035-024-03941-y
61. Blalock JE (1984) Immunsystemet som sanseorgan. J Immunol 132(3):1067–1070. https://doi.org/10.4049/jimmunol.132.3.1067
62. Blaxill MF, Redwood L, Bernard S (2004) Thimerosal og autisme? En plausibel hypotese, der ikke bør afvises. Med Hypoteser 62(5):788–794. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2003.11.033
63. Bleuler E (1911) Dementia praecox: oder Gruppe der Schizo-phrenien. Deuticke, Leipzig
64. Bleuler E (1951) Autistisk tænkning. I Tankens organisation og patologi: Udvalgte kilder (s. 399–437). Columbia University Press.

Machine Translated by Google

65. Blumberg SJ, Bramlett MD, Kogan MD, Schieve LA, Jones JR, Lu MC (2013) Ændringer i prævalensen af forældrerapporteret autismespektrumforstyrrelse hos amerikanske skolebørn: 2007 til 2011–2012 (nr. 65). Det amerikanske sundhedsministerium, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. www.cdc.gov/nchs/data/nhsr/nhsr065.pdf
66. Bojarskaite L, Bjørnstad DM, Pettersen KH, Cunen C, Her-mansen GH, Åbjørsbråten KS (2020) Astrocytisk Ca2+ signalering reduceres under søvn og er involveret i reguleringen af langsom bølgesøvn. Nat Commun 11(1):3240. https://doi.org/10.1038/s41467-020-17062-2
67. Bordenstein SR, Theis KR (2015) Værtsbiologi i lyset af mikrobiomet: ti principper for holobionter og hologenomer. PLoS Biol 13(8):e1002226. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002226
68. Braunschweig D, Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Croen LA, Pessah IN, Van de Water J (2008) Autisme: moderligt afledte antistoffer, der er specifikke for føtale hjerneproteiner. Neurotoksikologi 29:226–231. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2007.10.010
69. Breece E, Paciotti B, Nordahl CW, Ozonoff S, Van de Water JA, Rogers SJ et al (2013) Hyppigheden af myeloide dendritiske celler er forhøjet hos børn med autismespektrumforstyrrelse og forbundet med amygdala-volumen og repetitiv adfærd. Brain Behav Immun 31:69–75. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.10.006
70. Brincker M, Torres EB (2013) Støj fra periferien ved autisme. Front Integrative Neurosci 7. https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00034
71. van den Brink W, van Bilsen J, Salic K, Hoevenaars FP, Ver-schuren L, Kleemann R et al (2019) Nuværende og fremtidige ernæringsstrategier til at modulere inflammatorisk dynamik i metaboliske lidelser. Foran Nutr 6:129. https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00129
72. Brix G, Nekolla EA, Nosske D, Griebel J (2009) Risici og sikkerhedsaspekter relateret til PET/MR-undersøgelser. Eur J Nucl Med Mol Imaging 36(Suppl 1):131–138. https://doi.org/10.1007/s00259-008-0937-4
73. Brown AC, Mehl-Madrona L (2011) Autoimmune og gastrointestinale dysfunktioner: afslører en delmængde af børn med autisme en bredere sammenhæng? Expert Rev Gastroenterol Hepatol 5(4):465–477. https://doi.org/10.1586/egh.11.46
74. Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ III, Furuta GT, Levy J, Van-deWater J et al. (2010) Evaluering, diagnose og behandling af gastrointestinale lidelser hos personer med ASD'er: en konsensusrapport. Pediatrics 125(Supplement_1):S1–S18. https://doi.org/10.1542/peds.2009-1878C
75. Burnouf T, Walker TL (2022) Blodpladernes mangesidede rolle i formidlingen af hjernefunktion. Blood 140(8):815–827. https://doi.org/10.1182/blod.2022015970
76. Burns-Naas LA, Dearman RJ, Germolec DR, Kaminski NE, Kimber I, Ladics GS et al. (2006) "Omics"-teknologier og immunsystemet. Toxicol Mech Methods 16:101–119. https://doi.org/10.1080/15376520600558424
77. Buskila Y, Bellot-Saez A, Morley JW (2019) Generering af hjernebølger, astrocytternes kraft. Front Neurosci 13:1125. https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01125
78. Buzsáki G, Watson BO (2012) Hjernerytmer og neural syntaks: implikationer for effektiv kodning af kognitivt indhold og neuropsykiatrisk sygdom. Dialogues Clin Neurosci 14(4):345–367. https://doi.org/10.31887/DCNS.2012.14.4/gbuzsaki
79. Cagnin A, Gerhard A, Banati RB (2002) In vivo-billeddannelse af neuroinflammation. Eur Neuropsychopharmacol 12(6):581–586. https://doi.org/10.1016/S0924-977X(02)00107-4
80. Cakir J, Frye RE, Walker SJ (2020) De livslange sociale omkostninger ved autisme: 1990-2029. Res Autism Spectr Disord 72:101502. https://doi.org/10.1016/j.rasd.2019.101502
81. Calçada D, Vianello D, Giampieri E, Sala C, Castellani G, de Graaf A et al (2014) Rollen af lavgradig inflammation og metabolisk fleksibilitet i aldring og ernæringsmodulering deraf: en systembiologisk tilgang. Mech Ageing Dev 136:138–147. https://doi.org/10.1016/j.mad.2014.01.004
82. Cantando I, Centofanti C, D'Alessandro G, Limatola C, Bezzi P (2024) Metabolisk dynamik i astrocytter og mikroglia under postnatal udvikling og deres implikationer for autismespektrumforstyrrelser. Front Cell Neurosci 18:1354259. https://doi.org/10.3389/fncel.2024.1354259
83. Carré A, Chevallier C, Robel L, Barry C, Maria AS, Pouga L et al (2015) Sporing af sociale motivationssystemers mangler: det affektive neurovidenskabelige syn på autisme. J Autism Dev Disord 45:3351-3363. https://doi.org/10.1007/s10803-015-2498-2
84. CDC (2021) Håndtering af kroniske helbredsproblemer. CDC Healthy Schools. https://www.cdc.gov/healthyschools/chronicconditions.htm. Tilgået 1. juni 2024
85. Cekici H, Sanlier N (2019) Nuværende ernæringsmæssige tilgange til håndtering af autismespektrumforstyrrelser: en gennemgang. Nutr Neurosci 22(3):145–155. https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1358481
86. Cellot G, Cherubini E (2014) GABAerg signalering som terapeutisk mål for autismespektrumforstyrrelser. Front Pediatr 2. https://doi.org/10.3389/fped.2014.00070
87. Chavez JA, Zappaterra M (2023) Kan vejrtrækning med Wim Hof-metoden fremkalde bevidst metabolisk affaldsrensning i hjernen? Med Hypoteser 177:111118. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2023.111118
88. Chen CC, Chiu CH (2022) Nuværende og fremtidige anvendelser af fækal mikrobiotatransplantation hos børn. Biomed J 45(1):11–18. https://doi.org/10.1016/j.bj.2021.11.004
89. Chen L, Li X, Tjia M, Thapliyal S (2022) Homeostatisk plasticitet og excitation-inhibitionsbalance: det gode, det dårlige og det grimme. Curr Opin Neurobiol 75:102553. https://doi.org/10.1016/j.conb.2022.102553
90. Chia SL, Kapoor S, Carvalho C, Bajénoff M, Gentek R (2023) Mastcelle-ontogeni: fra fosterudvikling til livslang sundhed og sygdom. Immunol Rev 315(1):31–53. https://doi.org/10.1111/imr.13191
91. Chirumbolo S, Bjørklund G (2017) PERM-hypotesen: det grundlæggende maskineri, der er i stand til at belyse xenobiotikas og hormeses rolle i celleoverlevelse og homeostase. Int J Mol Sci 18(1):165. https://doi.org/10.3390/ijms18010165
92. Choi H, Kim JH, Yang HS, Kim JY, Cortese S, Smith L et al (2024) Farmakologiske og ikke-farmakologiske interventioner til behandling af irritabilitet hos personer med autismespektrumforstyrrelser: en systematisk gennemgang og metaanalyse med GRADE-vurderingen. Mol Autism 15(1):7. https://doi.org/10.1186/s13229-024-00585-6
93. Ciésliÿska A, Kostyra E, Savelkoul HF (2017) Behandling af autismespektrumforstyrrelser med glutenfri og kaseinfri kost: de underliggende mikrobiota-tarm-hjerne-akse-mekanismer. J Clin Immunonol Immunother 3:009. https://doi.org/10.24966/CIIT-8844/100009
94. Clappison E, Hadjivassiliou M, Zis P (2020) Psykiatriske manifestationer af cøliaki, en systematisk gennemgang og metaanalyse. Næringsstoffer. https://doi.org/10.3390/nu12010142
95. Copf T (2016) Forringelser i dendritmorfogenese som ætiologi for neurologiske udviklingsforstyrrelser og implikationer for terapeutiske behandlinger. Neurosci Biobehav Rev 68:946–978. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.04.008
96. Costantini M (2014) Kropsligt selv og immunforsvar: er der en sammenhæng? Front Hum Neurosci 8:138. https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00138

Machine Translated by Google

97. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R (2009) Variation af bakteriesamfund i menneskekroppens levesteder på tværs af rum og tid. Science 326(5960):1694–1697. https://doi.org/10.1126/science.1177486
98. Coury DL, Anagnostou E, Manning-Courtney P, Reynolds A, Cole L, McCoy R et al. (2012) Brug af psykotrop medicin hos børn og unge med autismespektrumforstyrrelser. Pediat-rics 130(Supplement_2):S69–S76. https://doi.org/10.1542/peds.2012-0900D
99. Crépeaux G, Authier FJ, Exley C, Luján L, Gherardi RK (2020) Rollen af aluminiumsadjuvanser i vacciner rejser spørgsmål, der fortjener uafhængig, stringent og ærlig videnskab. J Trace Elem Med Biol 62:126632. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126632
100. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaans-sen TFS, Boehme M et al (2019) The microbiota-gut-brain axis. Physiol Rev 99(4):1877–2013. https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018
101. Csaba G (2014) Hormoner i immunsystemet og deres mulige rolle. En kritisk gennemgang. Acta Microbiol Immunol Hung 61(3):241–260. https://doi.org/10.1556/amicr.61.2014.3.1
102. Cutolo M, Capellino S, Sulli A, Serioli B, Secchi ME, Villaggio B, Straub RH (2006) Østrogener og autoimmune sygdomme. Ann NY Acad Sci 1089(1):538-547. https://doi.org/10.1196/annals.1386.043
103. Cwik JC (2021) Spirituelle behov hos mennesker med autismespektrumforstyrrelse. I: Büssing A (red.) Spirituelle behov i forskning og praksis. Palgrave Macmillan, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-70139-0_20
104. D'Adamo CR, Nelson JL, Miller SN, Rickert Hong M, Lambert E, Tallman Ruhm H (2024) Vending af autismesymptomer hos dizygote tvillinger gennem en personlig livsstils- og miljømodifikationstilgang: en caserapport og litteraturgennemgang. J Pers Med 14(6):641. https://doi.org/10.3390/jpm14060641
105. Daëron M (2022) Immunsystemet som et relationssystem. Front Immunol 13:984678. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.984678
106. D'Agostino PM, Gottfried-Blackmore A, Anandasabapathy N, Bulloch K (2012) Hjernens dendritiske celler: biologi og patologi. Acta Neuropathol 124(5):599–614. https://doi.org/10.1007/s00401-012-1018-0
107. Daly ED, Tricklebank M, Wichers R (2019) Kapitel to - Neurologiske udviklingsroller og serotoninhypotesen ved autismespektrumforstyrrelse. I MD Tricklebank & E. Daly (red.), Serotoninsystemet (s. 23-44). Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813323-1.00002-5
108. Damasio A (2003) Det mentale selv: personen indeni. Nature 423:227–227. https://doi.org/10.1038/423227a
109. D'Angelo E (2018) Lillehjernens fysiologi. Handb Clin Neurol 154:85–108. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63956-1.00006-0
110. Davenport P, Sola-Visner M (2022) Blodplader hos nyfødte: ikke bare en lille voksen. Res Pract Thromb Haemost 6(3):e12719. https://doi.org/10.1002/rth2.12719
111. Davies S, Bishop D, Manstead AS, Tantam D (1994) Ansigtsopfattelse hos børn med autisme og Aspergers syndrom. J Child Psychol Psychiatry 35(6):1033–1057. https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1994.tb01808.x
112. De Giorgio R, Guerrini S, Barbara G, Stanghellini V, De Ponti F, Corinaldesi R et al (2004) Inflammatoriske neuropatier i det enteriske nervesystem. Gastroenterology 126(7):1872–1883. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.02.024
113. Del Casale A, Ferracuti S, Alcibiade A, Simone S, Modesti MN, Pompili M (2022) Neuroanatomiske korrelater af autismespektrumforstyrrelser: en metaanalyse af strukturelle magnetiske Resonansbilleddannelse (MRI) studier. Psychiatry Res Neuroimaging 325:111516. https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2022.111516
114. Delafield-Butt J, Ciaunica A (2024) De sensorimotoriske grundlag for kropslig selvbevidsthed i livmoderen. https://doi.org/10.31234/osf.io/65bfj
115. Dempsey JL, Little M, Cui JY (2019) Tarmmikrobiom: et mellemled til neurotoksicitet. Neurotoxicology 75:41–69. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.08.005
116. Deng W, Yi P, Xiong Y, Ying J, Lin Y, Dong Y et al (2024) Tarmmetabolitter, der virker på tarm-hjerne-aksen: regulering af mikroglias funktionelle tilstand. Aging Dis 15(2):480. https://doi.org/10.14336/AD.2023.0727
117. Denman AM (1991) Kønshormoner, autoimmune sygdomme og immunresponser. BMJ 303(6793):2–3. https://doi.org/10.1136/bmj.303.6793.2
118. Deth RC (2013) Autisme: en redox/methyleringsforstyrrelse. Glob Adv Health Med 2(6):68–73. https://doi.org/10.7453/gahmj.2013.087
119. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA (2007) Et økologisk og evolutionært perspektiv på menneske-mikrobe mutualisme og sygdom. Nature 449(7164):811–818. https://doi.org/10.1038/natur06245
120. Di Liberto D, D'Anneo A, Carlisi D, Emanuele S, De Blasio A, Calvaruso G et al (2020) Hjernens opioidaktivitet og oxidativ skade: forskellige molekylære scenarier, der forbinder cøliaki og autismespektrumforstyrrelse. Brain Sci. https://doi.org/10.3390/brainsci10070437
121. Dietz PM, Rose CE, McArthur D, Maenner M (2020) Nationale og statslige estimater af voksne med autismespektrumforstyrrelse. J Autism Dev Disord 50:4258–4266. https://doi.org/10.1007/s10803-020-04494-4
122. Dimmeler S, Ding S, Rando TA, Trounson A (2014) Translationelle strategier og udfordringer inden for regenerativ medicin. Nat Med 20(8):814–821. https://doi.org/10.1038/nm.3627
123. Ding M, Shi S, Qie S, Li J, Xi X (2023) Sammenhæng mellem eksponering for tungmetaller (cadmium, bly, arsen, kviksølv) og autisme hos børn: en systematisk gennemgang og metaanalyse. Front Pediatr 11:1169733. https://doi.org/10.3389/fped.2023.1169733
124. D'Mello AM, Stoodley CJ (2015) Cerebro-cerebellare kredsløb i autismespektrumforstyrrelser. Front Neurosci 9. https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00408
125. Doherty M, Foley KR, Schloss J (2024) Komplementær og alternativ medicin til behandling af autisme – en systematisk gennemgang. J Autism Dev Disord. https://doi.org/10.1007/s10803-024-06449-5
126. Donald K, Finlay BB (2023) Interaktioner mellem mikrobiota og immunsystem i den tidlige fase: indvirkning på immunsystemets udvikling og atopisk sygdom. Nat Rev Immunol 23(11):735–748. https://doi.org/10.1038/s41577-023-00874-w
127. Dong Y, Benveniste EN (2001) Immunfunktion af astrocytter. Glia 36(2):180–190. https://doi.org/10.1002/glia.1107
128. Donovan AP, Basson MA (2017) Autismens neuroanatomi–et udviklingsperspektiv. J Anat 230(1):4–15. https://doi.org/10.1111/joa.12542
129. Dukhinova M, Kuznetsova I, Kopeikina E, Veniaminova E, Yung AWY, Veremeyko T et al (2018) Blodplader medierer beskyttende neuroinflammation og fremmer neuronal plasticitet på stedet for neuronal skade. Brain Behav Immun 74:7–27. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.09.009
130. Duque-Cartagena T, Dalla MDB, Mundstock E, Neto FK, Espinoza SAR, de Moura SK, Mattiello R (2024) Miljøforurenende stoffer som risikofaktorer for autismespektrumforstyrrelser: en systematisk gennemgang og metaanalyse af kohortestudier. BMC Public Health 24(1):2388. https://doi.org/10.1186/s12889-024-19742-w
131. Ebrahimi MS, Rostam-Abadi Y, Rezaei N (2021) Autismespektrumforstyrrelser og naturlige dræberceller: en gennemgang af patogene

Machine Translated by Google

og behandling. Ekspert Rev Clin Immunol 17(1):27–35. https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1850273
132. Ecker C (2017) Neuroanatomien ved autismespektrumforstyrrelser: en oversigt over strukturelle neuroimaging-fund og deres overførsel til kliniske omgivelser. Autism 21(1):18–28. https://doi.org/10.1177/1362361315627136
133. Edmiston E, Ashwwod P, van de Water J (2017) Autoimmunitet, autoantistoffer og autismespektrumforstyrrelse. Biol Psychiatry 81(5):383–390. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.08.031
134. El-Ansary A, Bhat RS, Zayed N (2020) Tarmmikrobiom og kønsbias ved autismespektrumforstyrrelser. Curr Behav Neurosci Rep 7(1):22–31. https://doi.org/10.1007/s40473-020-00197-3
135. Enstrom AM, Lit L, Onore CE, Gregg JP, Hansen RL, Pessah IN et al. (2009) Ændret genekspression og funktion af perifere blod-naturlige dræberceller hos børn med autisme. Brain Behav Immun 23(1):124–133. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.08.001
136. Epel ES, McEwen BS, Ickovics JR (1998) Legemliggørelse af psykologisk trivsel: fysisk trivsel som reaktion på stress. J Soc Issues 54(2):301–322. https://doi.org/10.1111/j.1540-4560.1998.tb01220.x
137. Estes ML, McAllister AK (2016) Maternal immunaktivering: implikationer for neuropsykiatriske lidelser. Science 353(6301):772–777. https://doi.org/10.1126/science.aag3194
138. Exley C (2013) Menneskelig eksponering for aluminium. Environ Sci Process Impacts 15(10):1807–1816. https://doi.org/10.1039/C3EM00374D
139. Exley C, Clarkson E (2020) Aluminium i humant hjernevæv fra donorer uden neurodegenerativ sygdom: en sammenligning med Alzheimers sygdom, multipel sklerose og autisme. Sci Rep 10(1):7770. https://doi.org/10.1038/s41598-020-64734-6
140. Famidreza F, Morteza K (2018) Oversigt over de seneste fremskridt inden for patofysiologi og behandling af autisme. Tidligere Curr Drug Targets - CNS & Neurol Disord 17(8):590–594. https://doi.org/10.2174/1871527317666180706141654
141. Fan G, Ma J, Ma R, Suo M, Chen Y, Zhang S et al (2023) Mikroglia modulerer neurologisk udvikling ved autismespektrumforstyrrelser og skizofreni. Int J Mol Sci 24(24):17297. https://doi.org/10.3390/ijms242417297
142. Farmer CA, Thurm AE, Honnekeri B, Kim P, Swedo SE, Han JC (2021) Blodpladernes bidrag til forhøjet perifer BDNF hos børn med autismespektrumforstyrrelse. Sci Rep 11(1):18158. https://doi.org/10.1038/s41598-021-97367-4
143. Fasano A (2012) Utæt tarm og autoimmune sygdomme. Clin Rev Allergy Immunol 42(1):71–78. https://doi.org/10.1007/s12016-011-8291-x
144. Fatemi SH, Halt AR, Realmuto G, Earle J, Kist DA, Thuras P, Merz A (2002) Purkinjecellestørrelsen er reduceret i lillehjernen hos patienter med autisme. Cell Mol Neurobiol 22(2):171–175. https://doi.org/10.1023/A:1019861721160
145. Ferri SL, Abel T, Brodkin ES (2018) Kønsforskelle i autismespektrumforstyrrelser: en gennemgang. Curr Psychiatry Rep 20(2):9. https://doi.org/10.1007/s11920-018-0874-2
146. Filiano AJ, Xu Y, Tustison NJ, Marsh RL, Baker W, Smirnov I et al. (2016) Uventet rolle af interferon-ÿ i reguleringen af neuronal konnektivitet og social adfærd. Nature 535(7612):425–429. https://doi.org/10.1038/nature18626
147. Filipek PA, Juranek J, Nguyen MT, Cummings C, Gargus JJ (2004) Relativ carnitinmangel ved autisme. J Autism Dev Disord 34:615–623. https://doi.org/10.1007/s10803-004-5283-1
148. Fincham GW, Strauss C, Montero-Marin J, Cavanagh K (2023) Effekt af åndedrætsarbejde på stress og mental sundhed: en metaanalyse af randomiserede, kontrollerede forsøg. Sci Rep 13(1):432. https://doi.org/10.1038/s41598-022-27247-y
149. Fleming D (1984) Walter B. kanon og homeostase. Soc Res 51(3):609–640
150. Folstein S, Rutter M (1977) Genetiske påvirkninger og infantil autisme. Nature 265(5596):726–728. https://doi.org/10.1038/265726a0
151. Forbes JD, Van Domselaar G, Bernstein CN (2016) Tarmmikrobiotaen ved immunmedierede inflammatoriske sygdomme. Front Microbiol 7 https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01081
152. Fouquier J, Moreno Huizar N, Donnelly J, Glickman C, Kang DW, Maldonado J, Lozupone C (2021) Tarmmikrobiomet ved autisme: effekter på studiestedet og longitudinel analyse af adfærdsændring. mSystems 6(2):10–1128. https://doi.org/10.1128/msystems.00848-20
153. Fraguas D, Díaz-Caneja C, Pina-Camacho L, Moreno C, Durán Cutilla M, Ayora M et al (2019) Diætinterventioner for autismespektrumforstyrrelse: en metaanalyse. Pædiatri 144:e20183218. https://doi.org/10.1542/peds.2018-3218
154. Frith U (1994) Autisme og teorien om sindet i hverdagen. Soc Dev 3(2):108–124. https://doi.org/10.1111/j.1467-9507.1994.tb00031.x
155. Frith U, Happé F (1994) Autisme: ud over "teorien om sindet". Cog-nition 50(1):115–132. https://doi.org/10.1016/0010-0277(94)90024-8
156. Frith U, Happé F (1999) Teori om sind og selvbevidsthed: hvordan er det at være autist? Mind Lang 14(1):82–89. https://doi.org/10.1111/1468-0017.00100
157. Frye RE, Rincon N, McCarty PJ, Brister D, Scheck AC, Ros-signol DA (2024) Biomarkører for mitokondriel dysfunktion ved autismespektrumforstyrrelse: en systematisk gennemgang og metaanalyse. Neurobiologisk Dis. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2024.106520
158. Fu J, Schroder K, Wu H (2024) Mekanistiske indsigter fra inflammasomstrukturer. Nat Rev Immunol 24(7):518–535. https://doi.org/10.1038/s41577-024-00995-w
159. Fuller R, Rahona E, Fisher S, Caravanos J, Webb D, Kass D et al. (2018) Forurening og ikke-smitsomme sygdomme: tid til at stoppe forsømmelsen. Lancet Planet Health 2(3):e96–e98. https://doi.org/10.1016/S2542-5196(18)30020-2
160. Furness JB, Callaghan BP, Rivera LR, Cho HJ (2014) Det enteriske nervesystem og gastrointestinal innervation: Integreret lokal og central kontrol. I M. Lyte & JF Cryan (red.), Mikrobiel endokrinologi: Mikrobiota-tarm-hjerne-aksen i sundhed og sygdom (s. 39-71). New York, NY: Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_3
161. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA (2012) Hyppigheden af autoimmun N-methyl-D-aspartatreceptorencephalitis overstiger hyppigheden af individuelle virale ætiologier hos unge individer, der er tilmeldt California Encephalitis Project. Clin Infect Dis 54(7):899–904. https://doi.org/10.1093/cid/cir1038
162. Gabriele S, Sacco R, Persico AM (2014) Serotoninniveauer i blodet ved autismespektrumforstyrrelser: en systematisk gennemgang og metaanalyse. Eur Neuropsychopharmacol 24(6):919–929. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.02.004
163. Gallotto S, Sack AT, Schuhmann T, de Graaf TA (2017) Oscillatory korrelater af visuel bevidsthed. Front Psychol 8:1147. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01147
164. Galvez-Contreras AY, Zarate-Lopez D, Torres-Chavez AL, Gonzalez-Perez O (2020) Oligodendrocytter og myelins rolle i patofysiologien af autismespektrumforstyrrelser. Brain Sci 10(12):951. https://doi.org/10.3390/brainsci10120951
165. Garg D, Mohammad SS, Sharma S (2020) Autoimmun encefalitis hos børn: en opdatering. Indian Pediatr 57(7):662–670. https://doi.org/10.1007/s13312-020-1896-5
166. Gaugler T, Klei L, Sanders SJ, Bodea CA, Goldberg AP, Lee AB et al (2014) Den største genetiske risiko for autisme ligger i fælles variation. Nat Genet 46(8):881–885. https://doi.org/10.1038/ng.3039
167. Geier DA, Kern JK, Geier MR (2010) Det biologiske grundlag for autismespektrumforstyrrelser: forståelse af årsagssammenhæng og

Machine Translated by Google

behandling af kliniske genetikere. Acta Neurobiol Exp 70(2):209–226. https://doi.org/10.55782/ane-2010-1792
168. Geier DA, King PG, Hooker BS, Dórea JG, Kern JK, Sykes LK, Geier MR (2015) Thimerosal: kliniske, epidemiologiske og biokemiske studier. Clin Chim Acta 444:212–220. https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.02.030
169. Geng ZH, Zhu Y, Li QL, Zhao C, Zhou PH (2022) Det enteriske nervesystem: broen mellem tarmfloraen og neurologiske lidelser. Front Aging Neurosci. https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.810483
170. Genuis SJ (2012) Hvad er derude, der gør os syge? J Environ Public Health 2012(1):605137. https://doi.org/10.1155/2012/605137
171. Gershon MD (1999) Det enteriske nervesystem: en anden hjerne. Hosp Pract 34(7):31–52. https://doi.org/10.3810/hp.1999.07.153
172. Gershon MD (2022) Historien om enterisk signalering med den lurvede hund: Serotonin, en molekylær megillah. I: Spencer NJ, Costa M, Brierley SM (red.) Det enteriske nervesystem II. Springer International Publishing, Cham, s. 307–318
173. Ghanizadeh A, Akhondzadeh S, Hormozi M, Makarem A, Abotorabi-Zarchi M, Firoozabadi A (2012) Glutathion-relaterede faktorer og oxidativt stress ved autisme, en gennemgang. Curr Med Chem 19(23):4000–4005. https://doi.org/10.2174/092986712802002572
174. Ghaziuddin M, Al-Owain M (2013) Autismespektrumforstyrrelser og medfødte stofskiftefejl: en opdatering. Pediatr Neurol 49(4):232–236. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.05.013
175. Ghosh A, Michalon A, Lindemann L, Fontoura P, Santarelli L (2013) Lægemiddelforskning til behandling af autismespektrumforstyrrelser: udfordringer og muligheder. Nat Rev Drug Discov 12(10):777–790. https://doi.org/10.1038/nrd4102
176. Gianchecchi E, Delfino DV, Fierabracci A (2018) NK-celler i autoimmune sygdomme: sammenkobling af medfødte og adaptive immunresponser. Autoimmun Rev 17(2):142–154. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.11.018
177. Giron MC, Mazzi U (2021) Molekylær billeddannelse af mikrobiota-tarm-hjerne-aksen: søgen efter den rette målrettede sonde til det rette mål og sygdom. Nucl Med Biol 92:72–77. https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2020.11.002
178. Gÿadysz D, Krzywdziÿska A, Hozyasz KK (2018) Immunforstyrrelser ved autismespektrumforstyrrelser – kan de være lovende som årsagsbehandling? Mol Neurobiol 55:6387–6435. https://doi.org/10.1007/s12035-017-0822-x
179. Glessner JT, Connolly JJ, Hakonarson H (2014) Genomomfattende associationsstudier af autisme. Curr Behav Neurosci Rep 1(4):234–241. https://doi.org/10.1007/s40473-014-0023-0
180. Gobin V, Van Steendam K, Denys D, Deforce D (2014) Selektive serotonin-genoptagelseshæmmere som en ny klasse af immunsuppressive midler. Int Immunopharmacol 20(1):148-156. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.02.030
181. Goldberg WA, Osann K, Filipek PA, Laulhere T, Jarvis K, Modahl C et al. (2003) Sprog og anden regression: vurdering og timing. J Autism Dev Disord 33:607–616. https://doi.org/10.1023/B:JADD.0000005998.47370.ef
182. Goldman AW, Burmeister Y, Cesnulevicius K, Herbert M, Kane M, Lescheid D et al (2015) Bioregulatorisk systemmedicin: en innovativ tilgang til at integrere videnskaben om molekylære netværk, inflammation og systembiologi med patientens autoregulatoriske kapacitet? Front Physiol 6. https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00225
183. Gonzalez B, Bartels K, Talyn B (2025) Scoping review af forholdet mellem glyphosatbaserede herbicideresponeringer og autismespektrumforstyrrelse. Food Chem Toxicol. https://doi.org/10.1016/j.fct.2025.115621
184. Goubau C, Buyse GM, Van Geet C, Freson K (2014) Bidraget fra trombocytstudier til forståelsen af sygdomsmekanismer i komplekse og monogenetiske neurologiske lidelser. Dev Med Child Neurol 56(8):724–731. https://doi.org/10.1111/dmcn.12421
185. Graeber MB, Streit WJ (2010) Mikroglia: biologi og patologi. Acta Neuropathol 119:89–105. https://doi.org/10.1007/s00401-009-0622-0
186. Graeber MB, Stre'rt WJ (1990) Mikroglia: immunnetværk i centralnervesystemet. Brain Pathol 1(1):2–5. https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1990.tb00630.x
187. Green DJ, Park K, Bhatt-Mehta V, Snyder D, Burckart GJ (2021) Reguleringsmæssige overvejelser for mor, foster og nyfødt i føtal farmakologisk modellering. Front Pediatr. https://doi.org/10.3389/fped.2021.698611
188. Greenberg G, Tobach E (2014) Adfærdsudvikling og integrationsniveauer: TC Schneirla-konferenceserien 1. Taylor & Francis
189. Gropman A, Sadle CJ (2024) Epigenetik ved autismespektrumforstyrrelser. I Neuropsykiatriske lidelser og epigenetik (s. 81–102). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-443-18516-8.00017-X
190. Guan A, Wang S, Huang A, Qiu C, Li Y, Li X, Deng B (2022) Gammaoscillationers rolle i sygdomme i centralnervesystemet: mekanisme og behandling. Front Cell Neurosci 16:962957. https://doi.org/10.3389/fncel.2022.962957
191. Gupta N, Gupta M (2024) Off-label psykofarmakologiske interventioner for autismespektrumforstyrrelser: strategiske veje for klinikere. CNS Spectr 29(1):10–25. https://doi.org/10.1017/S1092852923002389
192. Gzielo K, Nikiforuk A (2021) Astroglia i autismespektrumforstyrrelser. Int J Mol Sci. https://doi.org/10.3390/ijms222111544
193. Hacohen Y, Wright S, Gadian J, Vincent A, Lim M, Wassmer E, Lin JP (2016) N-methyl-d-aspartat (NMDA) receptorantistoffer mod encefalitis, der efterligner en autistisk regression. Dev Med Child Neurol 58(10):1092–1094. https://doi.org/10.1111/dmcn.13169
194. Hafizi S, Tabatabaei D, Lai MC (2019) Gennemgang af kliniske studier rettet mod inflammatoriske pathways hos personer med autisme. Frontpsykiatri. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00849
195. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T et al. (2011) Genetisk arvelighed og fælles miljøfaktorer blandt tvillingepar med autisme. Arch Gen Psychiatry 68(11):1095–1102. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.76
196. Hameroff S (2010) Den "bevidste pilot" - dendritisk synkronisering bevæger sig gennem hjernen for at mediere bevidsthed. J Biol Phys 36(1):71–93. https://doi.org/10.1007/s10867-009-9148-x
197. Hampe CS, Mitoma H (2022) En nedbrydning af immuntolerance i lillehjernen. Brain Sci. https://doi.org/10.3390/brainsci12030328
198. Han A, Peng T, Xie Y, Zhang W, Sun W, Xie Y et al. (2023) Mitokondriereguleredе Tregs: potentielle terapeutiske mål for autoimmune sygdomme i centralnervesystemet. Front Immun-nol. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1301074
199. Hanaford A, Johnson SC (2022) Immunsystemet som en drivkraft bag mitokondriel sygdomspatogenese: en gennemgang af evidens. Orphanet J Rare Dis 17(1):335. https://doi.org/10.1186/s13023-022-02495-3
200. Happé FGE (1994) Wechsler IQ-profil og teori om sind i autisme: en forskningsnotat. J Child Psychol Psychiatry 35(8):1461–1471. https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1994.tb01287.x
201. Hardy D (2022) Autoimmun encefalitis hos børn. Pediatr Neurol 132:56–66. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2022.05.004

Machine Translated by Google

202. Harkey J (1983) Epidemiologien af udvalgte kroniske helbredsproblemer hos børn. Child Health Care 12(2):62. https://doi.org/10.1207/s15326888chc1202_3
203. Harris J (2018) Leo Kanner og autisme: et 75-årigt perspektiv. Int Rev Psychiatry 30(1):3–17. https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1455646
204. Haruwaka K, Ikegami A, Tachibana Y, Ohno N, Konishi H, Hashimoto A et al (2019) Dobbelte mikrogliaeffekter på blod-hjerne-barrierepermeabilitet induceret af systemisk inflammation. Nat Commun 10(1):5816. https://doi.org/10.1038/s41467-019-13812-z
205. Hasib RA, Ali MC, Rahman MH, Ahmed S, Sultana S, Summa SZ et al (2023) Integreret genekspressionsprofilering og funktionel berigelsesanalyse for at opdage biomarkører og signalveje forbundet med Guillain-Barré syndrom og autismespektrumforstyrrelse for at identificere nye terapeutiske mål. J Biomol Struct Dyn. https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2262586
206. Hawgood S, Hook-Barnard IG, O'Brien TC, Yamamoto KR (2015) Præcisionsmedicin: ud over vendepunktet. Sci Transl Med 7(300):300ps17-300ps17. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa9970
207. Hazan S, Spradling-Reeves KD, Papoutsis A, Walker SJ (2020) Metagenomisk sekventering med haglgevær identificerer dysbiose hos triplet-søskende med gastrointestinale symptomer og ASD. Children (Basel) 7(12):255. https://doi.org/10.3390/children7120255
208. Heberling CA, Dhurjati PS, Sasser M (2013) Hypotese for en systemkonnektivitetsmodel for autismespektrumforstyrrelsers patogenese: forbindelser til tarmbakterier, oxidativt stress og intestinal permeabilitet. Med Hypotheses 80(3):264–270. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.11.044
209. Heemskerk VH, Daemen MA, Buurman WA (1999) Insulinlignende vækstfaktor-1 (IGF-1) og væksthormon (GH) i immunitet og inflammation. Cytokine Growth Factor Rev 10(1):5–14. https://doi.org/10.1016/S1359-6101(98)00022-7
210. Heiss CN, Olofsson LE (2019) Tarmmikrobiotas rolle i udvikling, funktion og lidelser i centralnervesystemet og det enteriske nervesystem. J Neuroendocrinol 31(5):e12684. https://doi.org/10.1111/jne.12684
211. Helt M, Kelley E, Kinsbourne M, Pandey J, Boorstein H, Her-bert M, Fein D (2008) Kan børn med autisme komme sig? Hvis ja, hvordan? Neuropsychol Rev 18:339–366. https://doi.org/10.1007/s11065-008-9075-9
212. Hendriksen E, van Bergeijk D, Oosting RS, Redegeld FA (2017) Mastceller i neuroinflammation og hjernesygdomme. Neurosci Biobehav Rev 79:119–133. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.05.001
213. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL et al (2015) Neuroinflammation i Alzheimers sygdom. Lancet Neurol 14(4):388-405. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)70016-5
214. Heppner FL, Ransohoff RM, Becher B (2015) Immunangreb: inflammationens rolle i Alzheimers sygdom. Nat Rev Neurosci 16(6):358–372. https://doi.org/10.1038/nrn3880
215. Herberman RB, Ortaldo JR (1981) Naturlige dræberceller: deres roller i forsvar mod sygdom. Science 214(4516):24–30. https://doi.org/10.1126/science.7025208
216. Herbert M, Weintraub K (2013) Autismerevolutionen: helkropsstrategier til at gøre livet til alt det, det kan være. Random House Publishing Group, New York
217. Herbert MR (2005) Store hjerner ved autisme: udfordringen med gennemgribende abnormaliteter. Neuroscientist 11(5):417–440. https://doi.org/10.1177/0091270005278866
218. Herbert MR (2012) 10 autisme: fra statisk genetisk hjernefejl til dynamisk gen-miljø-moduleret patofysiologi. I: Genetiske forklaringer: mening og nonsens. Harvard University Press. Cambridge og London, s. 122–146. https://doi.org/10.4159/harvard.9780674067769.c13
219. Herbert MR (2014) Translationelle implikationer af en helkropsbaseret tilgang til hjernesundhed hos autister: hvordan transduktion mellem metabolisme og elektrofysiologi peger på mekanismer for neuroplasticitet. Frontiers in Autism Research, s. 515–556. https://doi.org/10.1142/9789814602167_0021
220. Herbert MR, Sage C (2013) Autisme og EMF? Sandsynligheden for en patofysiologisk forbindelse – del I. Pathophysiology 20(3):191–209. https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2013.08.001
221. Herbert MR, Sage C (2013) Autisme og EMF? Sandsynligheden af en patofysiologisk forbindelse del II. Pathophysiology 20(3):211–234. https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2013.08.002
222. Herbert MR, Ziegler DA, Deutsch CK, O'Brien LM, Kennedy DN, Filipek PA, Caviness Jr (2005) Hjerneasymmetrier i autisme og udviklingsmæssige sprogforstyrrelser: en indlejret helhjerneanalyse. Brain 128(1):213–226. https://doi.org/10.1093/brain/awh330
223. Herbert MR, Ziegler DA, Deutsch CK, O'brien LM, Lange N, Bakardjiev A, Caviness VJ (2003) Dissociationer af hjernebark, subkortikale og cerebrale hvide substansvolumener hos autistiske drenge. Brain 126(5):1182–1192. https://doi.org/10.1093/brain/awg110
224. Herbert MR, Ziegler DA, Makris N, Filipek PA, Kemper TL, Normandin JJ, Caviness Jr (2004) Lokalisering af stigning i hvid substansvolumen ved autisme og udviklingsmæssige sprogforstyrrelser. Ann Neurol 55(4):530–540. https://doi.org/10.1002/ana.20032
225. Hertz-Picciotto I, Delwiche L (2009) Stigningen i autisme og alderens rolle ved diagnose. Epidemiology 20(1):84–90. https://doi.org/10.1097/ede.0b013e3181902d15
226. Hertz-Picciotto I, Schmidt RJ, Krakowiak P (2018) Forståelse af miljømæssige bidrag til autisme: årsagssammenhænge og videnskabens status. Autism Res 11(4):554–586. https://doi.org/10.1002/aur.1938
227. Hickey A, Crabtree J, Stott J (2018) 'Pludselig gav de første halvtreds år af mit liv mening': Erfaringer fra ældre mennesker med autisme. Autisme 22(3):357–367. https://doi.org/10.1177/1362361316680914
228. Higdon R, Earl RK, Stanberry L, Hudac CM, Montague E, Stewart E et al. (2015) Løftet ved multi-omics og klinisk dataintegration til at identificere og målrette personlige sundhedstilgange inden for autismespektrumforstyrrelser. OMICS 19(4):197–208. https://doi.org/10.1089/omi.2015.0020
229. Hill EL (2004) Eksekutiv dysfunktion ved autisme. Trends Cogn Sci 8(1):26–32. https://doi.org/10.1016/j.tics.2003.11.003
230. Hill EL (2004) Evaluering af teorien om eksekutiv dysfunktion i autisme. Dev Rev 24(2):189–233. https://doi.org/10.1016/j.dr.2004.01.001
231. Hill K (1990) Faldet i børnedødelighed. Hopkins Population Center. http://jhir.library.jhu.edu/handle/1774.2/936
232. Hiller-Sturmhöfel S, Bartke A (1998) Det endokrine system - en oversigt. Alcohol Health Res World 22:153–164
233. Hirahara K, Nakayama T (2016) CD4+ T-celle-undergrupper i inflammatoriske sygdomme: ud over Th1/Th2-paradigmet. Int Immunol 28(4):163–171. https://doi.org/10.1093/intimm/dxw006
234. Ho P, Ross DA (2017) Mere end en mavefornemmelse: implikationerne af tarmmikrobiotaen i psykiatrien. Biol Psychiatry 81(5):e35–e37. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.12.018
235. Hooker B, Kern J, Geier D, Haley B, Sykes L, King P, Geier M (2014) Metodologiske problemer og beviser for fejl i forskning, der påstår at vise, at thimerosal i vacciner er sikkert. Biomed Res Int 2014(1):247218. https://doi.org/10.1155/2014/247218
236. Horlin C, Falkmer M, Parsons R, Albrecht MA, Falkmer T (2014) Omkostningerne ved autismespektrumforstyrrelser. PLoS One 9(9):e106552. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106552

Machine Translated by Google

237. Hridi SU, Barbour M, Wilson C, Franssen AJ, Harte T, Bushell TJ, Jiang HR (2021) Forhøjede niveauer af IL-16 i centralnervesystemet under neuroinflammation er forbundet med infiltrerende immunceller og residente gliaceller. Biol-ogy (Basel). https://doi.org/10.3390/biology10060472

238. Hsiao EY, McBride SW, Chow J, Mazmanian SK, Patterson PH (2012) Modellering af en autismerisikofaktor hos mus fører til permanent immunforstyrrelse. Proc Natl Acad Sci USA 109(31):12776–12781. https://doi.org/10.1073/pnas.1202556109

239. Huang J, Li X, Chen Z, Zou L, Healy S, Tse CYA, Li C (2023) Effekter af krop-sind-øvelser på sundhedsrelaterede resultater hos børn og unge med autismespektrumforstyrrelse: en systematisk gennemgang. Rev J Autism Dev Disord. https://doi.org/10.1007/s40489-023-00412-3

240. Hughes HK, Mills Ko E, Rose D, Ashwood P (2018) Immunsvigt og autoimmunitet som patologiske mekanismer i autismespektrumforstyrrelser. Front Cell Neurosci 12:405. https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00405

241. Hughes HK, Rose D, Ashwood P (2018) Tarmfloraen og dysbiose ved autismespektrumforstyrrelser. Curr Neurol Neurosci Rep 18:1–15. https://doi.org/10.1007/s11910-018-0887-6

242. Hulme SR, Jones OD, Raymond CR, Sah P, Abraham WC (2014) Mekanismer for heterosynaptisk metaplasticitet. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 369(1633):20130148. https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0148

243. Humphries S, Bystrianyk R (2013) Opløsning af illusioner: sygdom, vacciner og den glemte historie. CreateSpace Independent Publishing Platform. Scotts Valley

244. Hurley-Hanson AE, Giannantonio CM, Griffiths AJ, Hurley-Hanson AE, Giannantonio CM, Griffiths AJ (2020) Omkostningerne ved autisme. Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-29049-8_3

245. Hussaini SM, Jang MH (2018) Nye roller for gammel lim: astrocytfunktion i synaptisk plasticitet og neurologiske lidelser. Int Neurourol J 22(Suppl 3):S106. https://doi.org/10.5213/inj.1836214.107

246. Ichim TE, Solano F, Glenn E, Morales F, Smith L, Zabrecky G, Riordan NH (2007) Stamcellebehandling for autisme. J Transl Med 5(1):30. https://doi.org/10.1186/1479-5876-5-30

247. Irwin JK, MacSween J, Kerns KA (2011) Historie og udvikling af autismespektrumforstyrrelser. I: Matson L, Sturmey P (red.) International håndbog om autisme og gennemgribende udviklingsforstyrrelser. Autisme og børnepsykopatologi-serien. Springer Science + Business Media. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-8065-6_1

248. Jaga K, Dharmani C (2007) Sammenhængen mellem organofosfattoksicitet og epidemiologien bag depression og selvmord. Rev Environ Health 22(1):57–74. https://doi.org/10.1515/ÅBEN.2007.22.1.57

249. Jarrold C, Russell J (1997) Tælleevner hos autister: mulige implikationer for central kohærens teori. J Autism Dev Disord 27(1):25–37. https://doi.org/10.1023/A:1025817121137

250. Jaswal VK, Wayne A, Golino H (2020) Øjensporing afslører handlekraft i assisteret autistisk kommunikation. Sci Rep 10(1):7882. https://doi.org/10.1038/s41598-020-64553-9

251. Jaswal VK, Lampi AJ, Stockwell KM (2024) Læsefærdigheder hos ikke-talende autistiske personer. Autisme. https://doi.org/10.1177/13623613241230709

252. Jeddi MZ, Janani L, Memari AH, Akhondzadeh S (2016) Phthalatesters rolle i autismeudvikling: en systematisk gennemgang. Environ Res 151:493–504. https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.08.021

253. Jenne CN, Urrutia R, Kubes P (2013) Blodplader: brobygning mellem hæmostase, inflammation og immunitet. Int J Lab Hematol 35(3):254–261. https://doi.org/10.1111/ijlh.12084

254. Jiang NM, Cowan M, Moonah SN, Petri WA (2018) Systemisk inflammations indvirkning på neurologisk udvikling. Trends Mol Med 24(9):794-804. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.06.008

255. John ER (2002) Bevidsthedens neurofysik. Brain Res Rev 39(1):1–28. https://doi.org/10.1016/S0165-0173(02)00142-X

256. Jones JP, Williamson L, Konsoula Z, Anderson R, Reissner KJ, Parker W (2024) Evaluering af rollen af følsomhedsinducerende kofaktorer og af acetaminophen i ætiologien af autismespektrumforstyrrelse. Life. https://doi.org/10.3390/life14080918

257. Jung C, Hugot JP, Barreau F (2010) Peyers plastre: tarmens immunsensorer. Int J Inflamm 2010(1):823710. https://doi.org/10.4061/2010/823710

258. Jyonouchi H (2009) Fødevareallergi og autismespektrumforstyrrelser: er der en sammenhæng? Curr Allergy Asthma Rep 9(3):194–201. https://doi.org/10.1007/s11882-009-0029-y

259. Jyonouchi H (2024) Autismespektrumforstyrrelse og en mulig rolle for antiinflammatoriske behandlinger: erfaring i den pædiatriske allergi-/immunologiklinik. Front Psychiatry. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1333717

260. Kaminska A, Cheliout-Heraut F, Eisermann M, de Villepin AT, Lamblin MD (2015) EEG hos børn, i laboratoriet eller ved patientens seng. Neurophysiologie Clin/Clin Neurophysiol 45(1):65–74. https://doi.org/10.1016/j.neucli.2014.11.008

261. Kang DW, Adams JB, Coleman DM, Pollard EL, Maldonado J, McDonough-Means S et al (2019) Langsigtet fordel ved mikrobiotatransferterapi på autismesymptomer og tarmmikrobiota. Sci Rep 9(1):5821. https://doi.org/10.1038/s41598-019-42183-0

262. Kanner L (1943) Autistiske forstyrrelser af affektiv kontakt. Nerv Barn 2(3):217–250

263. Karhu E, Zukerman R, Eshraghi RS, Mittal J, Deth RC, Castejon AM et al. (2020) Ernæringsmæssige interventioner for autismespektrumforstyrrelser. Nutr Rev 78(7):515–531. https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz092

264. Karl JP, Hatch AM, Arcidiacono SM, Pearce SC, Pantoja-Feli-ciano IG, Doherty LA, Soares JW (2018) Effekter af psykologiske, miljømæssige og fysiske stressfaktorer på tarmmikrobiotaen. Frontmikrobiol. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02013

265. Karlsson O (2023) Kemikaliesikkerhed og eksponeringen. Emerg Contam 9(2):100225. https://doi.org/10.1016/j.emcon.2023.100225

266. Kaur I, Behl T, Aleya L, Rahman MH, Kumar A, Arora S, Akter R (2021) Metalliske forurenende stoffers rolle i neurodegeneration: virkninger af aluminium, bly, kviksølv og arsen i medierende hjerneskader og autismespektrumforstyrrelser. Environ Sci Pollut Res Int 28:8989–9001. https://doi.org/10.1007/s11356-020-12255-0

267. Kayser MS, Dalmau J (2016) Anti-NMDA-receptorencefalitis, autoimmunitet og psykose. Oxidative Stress Inflamm Schizophr 176(1):36–40. https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.10.007

268. Keating BA, Lees JG, Moalem-Taylor G (2019) Regulatoriske t-cellers rolle i autoimmunitet i centralnervesystemet. I H. Mitoma & M. Manto (red.), Neuroimmune sygdomme: Fra celler til den levende hjerne (s. 167–193). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-19515-1_6

269. Keller A, Rimestad ML, Friis Rohde J, Holm Petersen B, Bruun Korfitsen C, Tarp S et al (2021) Effekten af en kombineret gluten- og kaseinfri kost på børn og unge med autismespektrumforstyrrelser: en systematisk gennemgang og metaanalyse. Næringsstoffer. https://doi.org/10.3390/nu13020470

270. Kelly LS, Apple CG, Gharaibeh R, Pons EE, Thompson CW, Kannan KB et al. (2021) Stressrelaterede ændringer i tarmmikrobiomet efter traume. J Trauma Acute Care Surg. https://doi.org/10.1097/TA.0000000000003209

Machine Translated by Google

271. Kemper TL, Bauman M (1998) Neuropatologi ved infantil autisme. J Neuropathol Exp Neurol 57(7):645–652. https://doi.org/10.1097/00005072-199807000-00001
272. Kepser LJ, Homberg JR (2015) Serotonins neurologiske udviklingseffekter: et adfærdsmæssigt perspektiv. Specialnummer: Serotonin 277:3–13. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.05.022
273. Kern J, Geier D, Audhya T, King P, Sykes L, Geier M (2012) Bevis for paralleller mellem kviksølvforgiftning og hjernepatologien ved autisme. Acta Neurobiol Exp 72(2):113–153. https://doi.org/10.55782/ane-2012-1887
274. Kern JK, Geier DA, Deth RC, Sykes LK, Hooker BS, Love JM et al (2017) Systematisk vurdering af forskning i autismespektrumforstyrrelse (ASD) og kviksølv afslører interessekonflikter og behovet for gennemsigtighed i autismeforskning. Sci Eng Ethics 23:1691–1718. https://doi.org/10.1007/s11948-017-9983-2
275. Kern JK, Geier DA, Sykes LK, Geier MR (2016) Relevans af Neuroinflammation og Encephalitis i Autisme. Front Cell Neu-rosci 9. https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00519
276. Khachadourian V, Mahjani B, Sandin S, Kolevzon A, Buxbaum JD, Reichenberg A, Janecka M (2023) Komorbiditeter i autismespektrumforstyrrelser og deres ætiologier. Transl Psychiatry 13(1):71. https://doi.org/10.1038/s41398-023-02374-w
277. Khan MF, Wang G (2018) Miljøfaktorer, oxidativ stress og autoimmunitet. Curr Opin Toxicol 7:22–27. https://doi.org/10.1016/j.cotox.2017.10.012
278. Khan S, Gramfort A, Shetty NR, Kitzbichler MG, Ganesan S, Moran JM, Kenet T (2013) Lokal og langsigtet funktionel konnektivitet er reduceret i samspil ved autismespektrumforstyrrelser. Proc Natl Acad Sci USA 110(8):3107–3112. https://doi.org/10.1073/pnas.1214533110
279. Khan S, Michmizos K, Tommerdahl M, Ganesan S, Kitzbichler MG, Zetino M, Kenet T (2015) Funktionelle konnektivitetsabnormaliteter i somatosensorisk cortex hos autister viser modsatte tendenser, afhængigt af retning og rumlig skala. Brain 138(5):1394–1409. https://doi.org/10.1093/brain/awv043
280. Kharrazian D, Herbert M, Lambert J (2023) Forholdet mellem intestinal permeabilitet og målantistoffer for et spektrum af autoimmune sygdomme. Int J Mol Sci. https://doi.org/10.3390/ijms242216352
281. Khetrapal N (2008) Rammerne for forstyrret affektiv bevidsthed hos autister. Neuropsychiatr Dis Treat 4(3):531–533
282. Khundakji Y, Masri A, Khuri-Bulos N (2018) Anti-NMDA receptor encephalitis hos et lille barn: en diagnostisk udfordring. Int J Pediatr Adolesc Med. https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2018.03.001
283. Kim DY, Camilleri M (2000) Serotonin: en mediator i hjernen–Forbindelse i tarmen. Am J Gastroenterol. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.03177.x
284. Kim H, Cho M, Shim W, Kim J, Jeon E, Kim D, Yoon S (2017) Mangelfuld autofagi i mikroglia forringer synaptisk beskæring og forårsager sociale adfærdsmæssige defekter. Mol Psychiatry 22(11):1576–1584. https://doi.org/10.1038/mp.2016.103
285. King BH, Hollander E, Sikich L, McCracken JT, Scahill L, Breg-man JD et al. (2009) Manglende effekt af citalopram hos børn med autismespektrumforstyrrelser og høje niveauer af repetitiv adfærd: citalopram ineffektivt hos børn med autisme. Arch Gen Psychiatry 66(6):583–590. https://doi.org/10.1001/archgenpsykiatri.2009.30
286. Kissane DW (2012) Lindring af eksistentiel lidelse. Arch Intern Med 172(19):1501–1505. https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.3633
287. Kleine B, Rossmanith W (2016) Hormoner og det endokrine system. https://doi.org/10.1007/978-3-319-15060-4
288. Knapp M, Romeo R, Beecham J (2009) Økonomiske omkostninger ved autisme i Storbritannien. Autism 13(3):317–336. https://doi.org/10.1177/1362361309104246
289. Knudsen GP (2009) Kønsbias i autoimmune sygdomme: X-kromosominaktivering hos kvinder med multipel sklerose. J Neurol Sci 286(1):43–46. https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.04.022
290. Knuesel I, Chicha L, Britschgi M, Schobel SA, Bodmer M, Hellings JA et al (2014) Maternal immunaktivering & abnorm hjerneudvikling på tværs af CNS-lidelser. Nat Rev Neurol 10(11):643-660. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.187
291. Ko CL, Lin CK, Lin CL (2024) Forholdet mellem eksekutiv funktion og autismesymptomer hos førskolebørn med autismespektrumforstyrrelse. Res Dev Disabil 147:104692. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2024.104692
292. Kobayashi N, Takahashi D, Takano S, Kimura S, Hase K (2019) Peyers patches og mikrofoldcellers rolle i tarmens immunsystem: relevans for autoimmune sygdomme. Front Immunol. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02345
293. Koh CH, Lee S, Kwak M, Kim BS, Chung Y (2023) CD8 T-celle-undergrupper: heterogenitet, funktioner og terapeutisk potentiale. Exp Mol Med 55(11):2287–2299. https://doi.org/10.1038/s12276-023-01105-x
294. Konteh FH (2009) Byernes sanitet og sundhed i udviklingslandene: en erindring om det nittende århundredes industrilande. Sundhedssted 15(1):69–78. https://doi.org/10.1016/j.healthplace.2008.02.003
295. Kovacheva E, Gevezova M, Maes M, Sarafian V (2024) Mastceller i autismespektrumforstyrrelser - gåden, der skal løses? Int J Mol Sci 25(5):2651. https://doi.org/10.3390/ijms25052651
296. Koyama R, Ikegaya Y (2015) Mikroglia i patogenesen af autismespektrumforstyrrelser. Neurosci Res 100:1–5. https://doi.org/10.1016/j.neures.2015.06.005
297. Krausová M, Braun D, Buerki-Thurnherr T, Gundacker C, Schernhammer E, Wisgrill L, Warth B (2023) Forståelse af det kemiske exposom under fosterudvikling og tidlig barndom: en gennemgang. Annu Rev Pharmacol Toxicol. https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-051922-113350
298. Kushak IR, Winter SH (2020) Tarmflora og køn ved autismespektrumforstyrrelser. Curr Pediatr Rev 16(4):249–254. https://doi.org/10.2174/1573396316999200727123026
299. Lacivita E, Perrone R, Margari L, Leopoldo M (2017) Mål for lægemiddelbehandling af autismespektrumforstyrrelser: udfordringer og fremtidige retninger. J Med Chem 60(22):9114–9141. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00965
300. Lahiri DK, Maloney B, Wang R, Sokol DK, Rogers JT, West-mark CJ (2021) Hvordan autisme og Alzheimers sygdom er fanget. Mol Psychiatry 26(1):26–29. https://doi.org/10.1038/s41380-020-00928-8
301. Lai Y, Dhingra R, Zhang Z, Ball LM, Zylka MJ, Lu K (2022) Mod at belyse den menneskelige tarms mikrobiota-hjerne-akse: molekyler, biokemi og implikationer for sundhed og sygdomme. Biokemi 61(24):2806–2821. https://doi.org/10.1021/acs.biokemi.1c00656
302. Lam KS, Aman MG, Arnold LE (2006) Neurokemiske korrelationer af autistisk lidelse: en litteraturgennemgang. Res Dev Disabil 27(3):254–289. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2005.03.003
303. Lange KW, Hauser J, Reissmann A (2015) Glutenfri og kaseinfri diæter i behandlingen af autisme. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. https://doi.org/10.1097/mco.0000000000000228
304. de Lara ICA, de Souza Wagner PH, Matheus GTFU, Campos LE, Miranda CDAS, Souza MEC, Fernandes LR (2025) Sammenslutning af prænatal eksponering for anti-anfaldsmedicin med risiko

Machine Translated by Google

af autisme: en systematisk gennemgang og metaanalyse. Seizure Eur J Epilepsy. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2025.05.003

305. Lebow M, Kuperman Y, Chen A (2024) Kapitel 19 - Prænatal-inducerede psykopatologier: Alle veje fører til mikroglia. I: Fink G (red.) Stress: immunologi og inflammation. Academic Press, s. 199–214. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817558-3.00016-0
306. Lederberg J (2000) Infektionshistorie. Science 288(5464):287–293. https://doi.org/10.1126/science.288.5464.287
307. Lee JS, Sato W, Son CG (2024) Hjerneregionale karakteristika og neuroinflammation hos ME/CFS-patienter fra neuroimaging: en systematisk gennemgang og metaanalyse. Autoimmun Rev 23(2):103484. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103484
308. Leiter O, Walker TL (2019) Blodplader: det manglende led mellem blod og hjerne? Prog Neurobiol 183:101695. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.101695
309. Leo EEM, Campos MRS (2020) Effekt af ultraforarbejdet kost på tarmmikrobiota og dermed dens rolle i neurodegenerative sygdomme. Ernæring 71:110609. https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110609
310. Lerer L, Varia J (2022) En lang rejse ud i universet: psykedelika og rumrejser. Front Space Technol 3:899159. https://doi.org/10.3389/frspt.2022.899159
311. Lesch KP, Waider J (2012) Serotonin i moduleringen af neural plasticitet og netværk: implikationer for neurologiske udviklingsforstyrrelser. Neuron 76(1):175–191. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.013
312. Leventhal J, Miller J, Abecassis M, Tollerud DJ, Ildstad ST (2013) Udviklende tilgange til hæmatopoietiske stamcellebaserede terapier til at inducere tolerance over for organtransplantationer: den lange vej til tolerance. Clin Pharmacol Ther 93(1):36–45. https://doi.org/10.1038/clpt.2012.201
313. Li X, Chauhan A, Sheikh AM, Patil S, Chauhan V, Li XM et al. (2009) Forhøjet immunrespons i hjernen hos autistiske patienter. J Neuroimmunol 207(1):111–116. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.12.002
314. Li X, Zhang K, He X, Zhou J, Jin C, Shen L, Gao Yuanxue, Tian Mei m.fl. (2021) Strukturel, funktionel og molekylær billeddannelse af autismespektrumforstyrrelse. Neurosci Bull 37(7):1051–1071. https://doi.org/10.1007/s12264-021-00673-0
315. Liao X, Liu Y, Fu X, Li Y (2020) Postmortem-studier af neuroinflammation ved autismespektrumforstyrrelse: en systematisk gennemgang. Mol Neurobiol 57(8):3424–3438. https://doi.org/10.1007/s12035-020-01976-5
316. Lilienfeld SO, Marshall J, Todd JT, Shane HC (2014) Vedvarende trendinterventioner i lyset af negative videnskabelige beviser: fremmet kommunikation for autisme som et caseeksempel. Evidensbaseret Kommunikationsvurdering Intervju 8(2):62–101. https://doi.org/10.1080/17489539.2014.976332
317. Liu G, Pearl AM, Kong L, Leslie DL, Murray MJ (2017) En profil af brugen af skadestuer hos unge og unge voksne med autismespektrumforstyrrelser. J Autism Dev Dis-ord 47(2):347–358. https://doi.org/10.1007/s10803-016-2953-8
318. Liu M, Liang S, Zhang C (2021) NK-celler i autoimmune sygdomme: beskyttende eller patogene? Front Immunol 12:624687. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.624687
319. Liu SH, Shi XJ, Fan FC, Cheng Y (2021) Niveauer af perifere neurotrofiske faktorer i blodet hos børn med autismespektrumforstyrrelse: en metaanalyse. Sci Rep 11(1):15. https://doi.org/10.1038/s41598-020-79080-w
320. Lleo A (2014) Kapitel 2 - Hvad er et autoantistof? I Y. Shoe-nfeld, PL Meroni & ME Gershwin (red.), Autoantistoffer (tredje udgave) (s. 13-20). San Diego: Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-56378-1.00002-2
321. Lleo A, Invernizzi P, Gao B, Podda M, Gershwin ME (2010) Definition af human autoimmunitet — autoantistoffer versus autoimmun sygdom. Autoimmun Rev 9(5):A259–A266. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.12.002
322. López-Cacho JM, Gallardo S, Posada M, Aguerri M, Calzada D, Mayayo T et al (2016) Karakterisering af immuncelle-phenotyper hos voksne med autismespektrumforstyrrelser. J Invest Med 64(7):1179–1185. https://doi.org/10.1136/jim-2016-000070
323. López-Varela S, González-Gross M, Marcos A (2002) Funktionelle fødevarer og immunsystemet: en gennemgang. Eur J Clin Nutr 56(3):S29–S33. https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601481
324. Lord C, Shulman C, DiLavore P (2004) Regression og ordtab ved autismespektrumforstyrrelser. J Child Psychol Psychia-try 45(5):936–955. https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.t01-1-00287.x
325. Luo Y, Wang Z (2024) Mikroglias indvirkning på neuroudvikling og hjernefunktion hos autister. Biomedicines 12(1):210. https://doi.org/10.3390/biomedicines12010210
326. Luvián-Morales J, Varela-Castillo FO, Flores-Cisneros L, Cetina-Pérez L, Castro-Eguiluz D (2022) Funktionelle fødevarer, der modulerer inflammation og metabolisme ved kroniske sygdomme: en systematisk gennemgang. Crit Rev Food Sci Nutr 62(16):4371–4392. https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1875189
327. Luyster R, Richler J, Risi S, Hsu WL, Dawson G, Bernier R et al. (2005) Tidlig regression i social kommunikation ved autismespektrumforstyrrelser: et CPEA-studie. Dev Neuropsychol 27(3):311–336. https://doi.org/10.1207/s15326942dn2703_2
328. Lynch SV, Pedersen O (2016) Det menneskelige tarmmikrobiom i sundhed og sygdom. N Engl J Med 375(24):2369–2379. https://doi.org/10.1056/NEJMra1600266
329. Machado AP, Ratliff H, Abdelwahab A, Vohra MH, Kuang A, Shatila M et al. (2023) Sikkerheden af immunsuppressive midler anvendt til behandling af immunrelaterede bivirkninger forårsaget af immuncheckpointhæmmere: en systematisk gennemgang. J Cancer 14(16):2956–2963. https://doi.org/10.7150/jca.87335
330. Macpherson AJ, Pachnis V, Prinz M (2023) Grænser og integration mellem mikrobiota, nervesystemet og immunitet. Immunitet 56(8):1712–1726. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.07.011
331. Maenner MJ (2021) Prævalens og karakteristika for autismespektrumforstyrrelser blandt børn i alderen 8 år - overvågningsnetværk for autisme og udviklingshæmninger, 11 steder, USA, 2018. MMWR Surveill Summ. https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7011a1
332. Maier SF, Watkins LR (1999) Tovejskommunikation mellem hjernen og immunsystemet: implikationer for adfærd. Anim Behav 57(4):741–751. https://doi.org/10.1006/anbe.1998.1068
333. Maitre L, Bustamante M, Hernández-Ferrer C, Thiel D, Lau C-HE, Siskos AP et al (2022) Multi-omics signaturer af det menneskelige tidlige liv eksposom. Nat Commun 13(1):7024. https://doi.org/10.1038/s41467-022-34422-2
334. Makris G, Agorastos A, Chrousos GP, Pervanidou P (2022) Aktivering af stresssystemet hos børn og unge med autismespektrumforstyrrelse. Front Neurosci 15:756628. https://doi.org/10.3389/fnins.2021.756628
335. Maleki A, Behmanesh H, Jenabi E (2024) Sammenhængen mellem prænatal antibiotikabrug og risikoen for autismespektrumforstyrrelser blandt børn: en opdateret metaanalyse. Curr Pediatr Rev. https://doi.org/10.2174/0115733963352806250512100056
336. Mallozzi M, Bordi G, Garo C, Caserta D (2016) Effekten af moderens eksponering for hormonforstyrrende kemikalier på foster- og neonatal udvikling: en gennemgang af de største bekymringer. Birth Defects Res C Embryo Today 108(3):224–242. https://doi.org/10.1002/bdrc.21137

Machine Translated by Google

337. Mamuladze T, Kipnis J (2023) Type 2-immunitet i hjernen og hjernens grænser. Cell Mol Immunol 20:1290–1299. https://doi.org/10.1038/s41423-023-01043-8

338. Mandell D, Lecavalier L (2014) Skal vi stole på Centers for Disease Control and Preventions estimater for prævalensen af autismespektrumforstyrrelser? Autism 18(5):482–484. https://doi.org/10.1177/1362361314538131

339. Manji H, Kato T, Di Prospero NA, Ness S, Beal MF, Krams M, Chen G (2012) Nedsat mitokondriefunktion ved psykiatriske lidelser. Nat Rev Neurosci 13(5):293–307. https://doi.org/10.1038/nrn3229

340. Margulis L, Fester R (1991) Symbiose som kilde til evolutionær innovation: artsdannelse og morfogenese. MIT Press, Cambridge.

341. Marotta R, Risoleo MC, Messina G, Parisi L, Carotenuto M, Vetri L, Roccella M (2020) Autismens neurokemi. Brain Sci 10(3):163. https://doi.org/10.3390/brainsci10030163

342. Marques RE, Marques PE, Guabiraba R, Teixeira MM (2016) Udforskning af immunsystemets homeostatiske og sensoriske roller. Front Immunol 7. https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00125

343. Marshall L, Born J (2002) Hjerne-immune interaktioner i søvn. Int Rev Neurobiol 52:93–131. https://doi.org/10.1016/S0074-7742(02)52007-9

344. Martin A, Scahill L, Anderson GM, Aman M, Arnold LE, McCracken J et al. (2004) Ændringer i vægt og leptin blandt ris-peridonbehandlede unge med autisme: 6-måneders prospektive data. Am J Psykiatri 161(6):1125–1127. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.6.1125

345. Martínez-Cerdeño V (2017) Modifikationer af dendritter og rygsøjler ved autisme og relaterede neurologiske udviklingsforstyrrelser hos patienter og dyremodeller. Dev Neurobiol 77(4):393–404. https://doi.org/10.1002/dneu.22417

346. Marwaha A, Leung N, McMurchy AN, Levings M (2012) TH17-celler i autoimmunitet og immundefekt: Beskyttende eller patogen? Front Immunol 3. https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00129

347. Masi A, DeMayo MM, Glozier N, Guastella AJ (2017) En oversigt over autismespektrumforstyrrelser, heterogenitet og behandlingsmuligheder. Neurosci Bull 33:183–193. https://doi.org/10.1007/s12264-017-0100-y

348. Matcovitch-Natan O, Winter DR, Giladi A, Vargas Aguilar S, Spinrad A, Sarrazin S et al (2016) Mikroglia-udvikling følger et trinvis program til regulering af hjernehomeostase. Science 353(6301):aad8670. https://doi.org/10.1126/science.aad8670

349. Mauri C, Bosma A (2012) Immunregulerende funktion af B-celler. Annu Rev Immunol. https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-074934

350. Mayer EA (2011) Mavefornemmelser: Tarmens nye biologi–hjernekommunikation. Nat Rev Neurosci 12(8):453–466. https://doi.org/10.1038/nrn3071

351. Mayer EA, Nance K, Chen S (2022) Tarmen-hjerne-aksen. Annu Rev Med. https://doi.org/10.1146/annurev-med-042320-014032

352. McCarthy MM, Wright CL (2017) Konvergens af kønsforskelle og det neuroimmune system i autismespektrumforstyrrelser. Biol Psykiatri 81(5):402–410. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.10.004

353. McCormick CM, Furey BF, Child M, Sawyer MJ, Donohue SM (1998) Neonatale kønshormoner har 'organisatoriske' effekter på hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen hos hanrotter. Dev Brain Res 105(2):295–307. https://doi.org/10.1016/S0165-3806(97)00155-7

354. McCracken JT, Anagnostou E, Arango C, Dawson G, Farchione T, Mantua V et al (2021) Lægemiddeludvikling til autismespektrumforstyrrelse (ASD): Fremskridt, udfordringer og fremtidige retninger. Muligheder og udfordringer i lægemiddeludvikling til ASD: Produkt fra ISCTM/ECNP Joint Working Group, 48, 3–31. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.05.010

355. McCruden AB, Stimson WH (1991) Kønshormoner og immunfunktion. I R. ADER, DL FELTEN, & N. COHEN (red.), Psykoneuroimmunologi (s. 475-493). Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-043780-1.50021-X

356. McEwen BS (1998) Beskyttende og skadelige virkninger af stressmediatorer. N Engl J Med 338(3):171–179. https://doi.org/10.1056/nejm199801153380307

357. McEwen BS (1998) Stress, tilpasning og sygdom: allostase og allostatisk belastning. Ann NY Acad Sci 840(1):33–44. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x

358. Mead J, Ashwood P (2015) Beviser, der understøtter et ændret immunrespons ved ASD. Immunol Lett 163(1):49–55. https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.11.006

359. Megremi AS (2013) Er feber en prædiktiv faktor i autismespektrumforstyrrelser? Med Hypotheses 80(4):391–398. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.01.007

360. Mehri F, Bashirian S, Jenabi E (2020) Sammenhæng mellem eksponering for pesticider og polyklorerede biphenyler under graviditet og autismespektrumforstyrrelser blandt børn: en metaanalyse. Clin Exp Pediatr 64(6):286. https://doi.org/10.3345/cep.2020.00864

361. Mezzacappa A, Lasica PA, Gianfagna F, Cazas O, Hardy P, Fal-issard B et al. (2017) Risiko for autismespektrumforstyrrelser i henhold til periode med prænatal antidepressiv eksponering: en systematisk gennemgang og metaanalyse. JAMA Pediatr 171(6):555–563. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0124

362. Miclotte L, van de Wiele T (2020) Fødevareforarbejdning, tarmmikrobiota og klodens problem. Crit Rev Food Sci Nutr 60(11):1769–1782. https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1596878

363. Miller H, Zhang J, Kuolee R, Patel G, Chen W (2007) Tarm-M-celler: de fejlbarlige vagtposter? World J Gastroenterol 13:1477–1486. https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i10.1477

364. Mills EL, Kelly B, O'Neill LA (2017) Mitokondrier er immunitetens kraftcentre. Nat Immunol 18(5):488–498. https://doi.org/10.1038/ni.3704

365. Misquita AG, da Silva CNF, Souza DRO, dos Santos DNB, Brito IdeSM, Ribeiro JdeOS et al. (2024) Kognitiv adfærdsterapi: en værdifuld intervention i det autistiske univers. Int Seven J Health Res 3(2):754–760. https://doi.org/10.56238/isevjhv3n2-034

366. Mitsea E, Drigas A, Skianis C (2022) Banebrydende teknologier inden for åndedrætsøvelser for indlæringsvanskeligheder i specialundervisning. Technium Soc Sci J 34:136–157. https://doi.org/10.47577/tssj.v34i1.7102

367. Modafferi S, Lupo G, Tomasello M, Rampulla F, Ontario M, Scuto M et al. (2024) Antioxidanter, hormonel ernæring og autisme. Curr Neuropharmacol 22(7):1156–1168. https://doi.org/10.2174/1570159X21666230817085811

368. Nordin AM, Ismail J, Nor NK (2021) Motorisk udvikling hos børn med autismespektrumforstyrrelse. Front Pediatr 9:598276. https://doi.org/10.3389/fped.2021.598276

369. Molloy CA, Morrow AL, Meinzen-Derr J, Schleifer K, Dienger K, Manning-Courtney P et al. (2006) Forhøjede cytokinniveauer hos børn med autismespektrumforstyrrelse. J Neuroimmunol 172(1):198–205. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2005.11.007

370. Moncrieff J (2006) Hvorfor er det så svært at stoppe med psykofarmakologisk behandling? Det har måske intet at gøre med det oprindelige problem. Med Hypoteser 67(3):517–523. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.03.009

371. Moncrieff J, Cohen D, Porter S (2013) De psykoaktive virkninger af psykofarmaka: elefanten i rummet. J Psychoac-tive Drugs 45(5):409–415. https://doi.org/10.1080/02791072.2013.845328

Machine Translated by Google

372. Money J, Bobrow NA, Clarke FC (1971) Autisme og autoimmune sygdomme: en familieundersøgelse. J Autism Child Schizophr 1(2):146–160. https://doi.org/10.1007/BF01537954
373. Monteiro M, Santos A, Gomes L, Rito R (2020) Autismespektrumforstyrrelse: en systematisk gennemgang af ernæringsinterventioner. Rev Paul Pediatr. https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018262
374. Montgomery SL, Bowers WJ (2012) Tumornekrosefaktor-alfa og dens roller i homeostatiske og degenerative processer i centralnervesystemet. J Neuroimmune Pharmacol 7(1):42–59. https://doi.org/10.1007/s11481-011-9287-2
375. Moore JB, Weeks ME (2011) Proteomik og systembiologi: nuværende og fremtidige anvendelser inden for ernæringsvidenskab. Adv Nutr 2(4):355–364. https://doi.org/10.3945/an.111.000554
376. Mordelt A, de Witte LD (2023) Mikroglia-medieret synaptisk beskæring som et centralt underskud i neurologiske udviklingsforstyrrelser: hype eller håb? Curr Opin Neurobiol 79:102674. https://doi.org/10.1016/j.konv.2022.102674
377. Morgan JT, Chana G, Pardo CA, Achim C, Semendeferi K, Buck-walter J, Everall IP (2010) Mikroglial aktivering og øget mikroglial tæthed observeret i den dorsolaterale præfrontale cortex hos autister. Biol Psychiatry 68(4):368–376. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.05.024
378. Moroncini G, Calogera G, Benfaremo D, Gabrielli A (2017) Biologiske midler i inflammatoriske immunmedierede systemiske sygdomme. Curr Pharm Biotechnol 18(12):1008–1016. https://doi.org/10.2174/1389201019666171226152448
379. Moroni L, Bianchi I, Lleo A (2012) Geoepidemiologi, køn og autoimmun sygdom. Autoimmun Rev 11(6):A386–A392. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.11.012
380. Mosconi MW, Wang Z, Schmitt LM, Tsai P, Sweeney JA (2015) Rollen af ændringer i cerebellarkredsløbet i patofysiologien af autismespektrumforstyrrelser. Front Neurosci 9. https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00296
381. Mulder SJ, Mulder-Bos GC (2006) Den mest sandsynlige årsag til cøliaki er lavt immunglobulin A i tarmen forårsaget af funktionsfejl i Peyer's patches. Med Hypotheses 66(4):757–762. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.09.050
382. Nadeem A, Ahmad SF, Al-Harbi NO, Al-Ayadhi LY, Sarawi W, Attia SM et al. (2022) Ubalance i proinflammatorisk og antiinflammatorisk cytokinmiljø i B-celler hos børn med autisme. Mol Immunol 141:297–304. https://doi.org/10.1016/j.molimm.2021.12.009
383. Naviaux RK (2020) Perspektiv: biologi af cellefarerespons—den nye videnskab, der forbinder miljømæssig sundhed med mitokondrier og den stigende bølge af kronisk sygdom. Mitochondrion 51:40–45. https://doi.org/10.1016/j.mito.2019.12.005
384. Nelissen S, Lemmens E, Geurts N, Kramer P, Maurer M, Hen-driks J, Hendrix S (2013) The role of mast cells in neuroinflam-mation. Acta Neuropathol 125:637-650. https://doi.org/10.1007/s00401-013-1092-y
385. Nelson AD, Bender KJ (2021) Dendritisk integrationsdysfunktion ved neurologiske udviklingsforstyrrelser. Dev Neurosci 43:201–221. https://doi.org/10.1159/000516657
386. Nelson I (2025) Undersøgelse af indflydelsen af Schumann-resonans og elektromagnetiske felter på bioelektricitet og menneskers sundhed. Electromagn Biol Med. https://doi.org/10.1080/15368378.2025.2508466
387. Netea MG, Joosten LA, Latz E, Mills KH, Natoli G, Stunnenberg HG et al. (2016) Trænet immunitet: et program med medfødt immunhukommelse i sundhed og sygdom. Science 352(6284):aaf1098. https://doi.org/10.1126/science.aaf1098
388. Nevison C, Blaxill M, Zahorodny W (2018) Tendenser for autismeprævalens i Californien fra 1931 til 2014 og sammenligning med nationale ASD-data fra IDEA og ADDM. J Autism Dev Disord 48:4103–4117. https://doi.org/10.1007/s10803-018-3670-2
389. Nevison CD, Blaxill M (2017) Diagnostisk substitution for intellektuel handicap: en mangelfuld forklaring på stigningen i autisme. J Autisme Udviklingsforstyrrelse 47:2733–2742. https://doi.org/10.1007/s10803-017-3187-0
390. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA (2014) Kønsforskelle i autoimmune sygdomme. Sex Differ Neurol Psychiatr Disord 35(3):347–369. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.04.004
391. Niciu MJ, Kelmendi B, Sanacora G (2012) Oversigt over gluta-matergisk neurotransmission i nervesystemet. Pharmacol Biochem Behav 100(4):656–664. https://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.08.008
392. Nie ZQ, Han D, Zhang K, Li M, Kwon HK, Im SH et al (2023) TH1/Treg-forholdet kan være en markør for autisme hos børn med immunsvigt. Res Autism Spectr Disord 101:102085. https://doi.org/10.1016/j.rasd.2022.102085
393. NIEHS (2024) Autoimmune sygdomme. https://www.niehs.nih.gov/sundhed/emner/tilstande/autoimmun. Tilgået 1. maj 2024
394. NIMH (2024) Autismespektrumforstyrrelse. https://www.nimh.nih.gov/health/topics/autism-spectrum-disorders-asd. Tilgået 16. juli 2024
395. Niesler B, Kuerten S, Demir IE, Schäfer KH (2021) Forstyrrelser i det enteriske nervesystem - et holistisk syn. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 18(6):393–410. https://doi.org/10.1038/s41575-020-00385-2
396. Niyozovh S, Djurabekova A, Igamova S (2020) Komplikation ved encefalitis hos børn, en innovativ behandlingsmetode. Internationalt Tidsskrift for Farmaceutisk Forskning (09752366), 12(1). https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.12.01.211
397. Nyati KK, Prasad KN (2014) Cytokiners og Toll-lignende receptorers rolle i immunopatogenesen af Guillain-Barré syndrom. Mediators Inflamm 2014(1):758639. https://doi.org/10.1155/2014/758639
398. Obata Y, Pachnis V (2016) Effekten af mikrobiota og immunsystemet på udviklingen og organiseringen af det enteriske nervesystem. Gastroenterology 151(5):836–844. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.07.044
399. O'Connor LE, Spill MK, Trivedi R, Saha S, Thoerig R, Fos-ter M, MacFarlane AJ (2025) Kviksølveksponering og resultater i barndommen: en oversigt over systematiske reviews. Environ Res:121196. https://doi.org/10.1016/j.envres.2025.121196
400. Odenwald MA, Turner JR (2017) Tarmepitelbarrieren: et terapeutisk mål? Nat Rev Gastroenterol Hepatol 14(1):9–21. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.169
401. Oliveira JF, Araque A (2022) Astrocytregulering af neural kredsløbsaktivitet og netværkstilstande. Glia 70(8):1455–1466. https://doi.org/10.1080/15368378.2025.2508466
402. van Ommen B, Stierum R (2002) Nutrigenomics: udnyttelse af systembiologi inden for ernæring og sundhed. Curr Opin Bio-technol 13(5):517–521. https://doi.org/10.1016/S0958-1669(02)00349-X
403. Onore C, Careaga M, Ashwood P (2012) Immundysfunktions rolle i autismens patofysiologi. Brain Behav Immun 26(3):383–392. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.08.007
404. Orekhova EV, Stroganova TA, Nygren G, Tsetlin MM, Posikera IN, Gillberg C, Elam M (2007) Overdreven højfrekvente elektroencefalogramoscillationer hos drenge med autisme. Biol Psychiatry 62(9):1022–1029. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.12.029
405. Ozonoff S, Iosif AM, Baguio F, Cook IC, Hill MM, Hutman T et al. (2010) En prospektiv undersøgelse af fremkomsten af tidlige adfærdsmæssige tegn på autisme. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 49(3):256–266. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2009.11.009
406. Padmakumar M, Van Raes E, Van Geet C, Freson K (2019) Blodpladeforskning i autismespektrumforstyrrelser: på jagt efter biomarkører. Res Pract Thromb Haemost 3(4):566–577. https://doi.org/10.1002/rth2.12239

Machine Translated by Google

407. Palmieri L, Persico AM (2010) Mitokondriel dysfunktion ved autismespektrumforstyrrelser: årsag eller virkning? Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics 1797(6–7):1130–1137. https://doi.org/10.1016/j.bbabio.2010.04.018
408. Panksepp J (1979) En neurokemisk teori om autisme. Trends Neurosci 2:174–177. https://doi.org/10.1016/0166-2236(79)90071-7
409. Paoletti P, Bellone C, Zhou Q (2013) NMDA-receptor-underenhedsdiversitet: indvirkning på receptoregenskaber, synaptisk plasticitet og sygdom. Nat Rev Neurosci 14(6):383–400. https://doi.org/10.1038/nrn3504
410. Pardo CA, Eberhart CG (2007) Autismens neurobiologi. Hjernepatologi 17(4):434–447. https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2007.00102.x
411. Pardo CA, Vargas DL, Zimmerman AW (2005) Immunitet, neuroglia og neuroinflammation ved autisme. Int Rev Psychiatry 17(6):485–495. https://doi.org/10.1080/02646830500381930
412. Park KM, Bowers WJ (2010) Tumornekrosefaktor-alfa-medieret signalering i neuronal homeostase og dysfunktion. Cell Sig-nal 22(7):977–983. https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2010.01.010
413. Pathak D, Sriram K (2023) Neuron-astrocytters omnidirektionelle signalering i neurologisk sundhed og sygdom. Front Mol Neurosci 16:1169320. https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1169320
414. Patterson PH (2009) Immunsystemets involvering i skizofreni og autisme: ætiologi, patologi og dyremodeller. Behav Brain Res 204(2):313–321. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.12.016
415. Paveenakiattikhun S, Likhitweerawong N, Sanguansermsri C (2025) EEG-fund og klinisk sværhedsgrad og livskvalitet hos ikke-epileptiske patienter med autismespektrumforstyrrelser. Child Neuropsychol 31(2):255–265. https://doi.org/10.1080/09297049.2024.2360651
416. Peper E, Shufor J (2024) Refleksioner over stigningen i autisme, ADHD, angst og depression: Del 2 – eksponering for neurotoksiner og ultraforarbejdede fødevarer. Neuroregulation 11:219–228. https://doi.org/10.15540/nr.11.2.219
417. Peralta-Marzal LN, Rojas-Velazquez D, Rigters D, Prince N, Garssen J, Kraneveld AD et al (2024) En robust mikrobiomsignatur for autismespektrumforstyrrelse på tværs af forskellige studier ved hjælp af maskinlæring. Sci Rep 14(1):814. https://doi.org/10.1038/s41598-023-50601-7
418. Pereira A (2020) Kapitel syv - Klassisk-kvantegrænseflader i levende nervevæv, der understøtter bevidste funktioner. I RR Poznaÿski & EJ Brändas (red.), Advances in Quantum Chem-istry 82, s. 213–252. Akademisk presse. https://doi.org/10.1016/bs.aiq.2020.08.002
419. Pereira A, Furlan FA (2009) Om synkronis rolle for neuroner–Astrocytinteraktioner og perceptuel bevidst bearbejdning. J Biol Phys 35:465–480. https://doi.org/10.1007/s10867-009-9147-y
420. Pereira A, Furlan FA (2010) Astrocytter og menneskelig kognition: modellering af informationsintegration og modulering af neuronal aktivitet. Prog Neurobiol 92(3):405–420. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.07.001
421. Pereira JA (2020) Sansningens rolle i bevidsthedsteorien og medicinsk praksis. https://doi.org/10.13140/RG.2.2.22668.74885
422. Pereira JA, Wang F (2016) Neuromodulation, følelsesmæssige følelser og affektive lidelser. Mens Sana Monogr. https://doi.org/10.4103/0973-1229.154533
423. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J (2017) En kritisk vurdering af hypoteserne om "steril livmoder" og "kolonisering in utero": implikationer for forskning i pioner-spædbarnets mikrobiom. Microbiome 5(1):48. https://doi.org/10.1186/s40168-017-0268-4
424. Perrin JM, Anderson LE, Van Cleave J (2014) Stigningen i kroniske lidelser blandt spædbørn, børn og unge kan blive mødt med fortsatte innovationer i sundhedssystemet. Health Aff 33(12):2099–2105. https://doi.org/10.1377/hlthaff.2014.0832
425. Petrelli F, Pucci L, Bezzi P (2016) Astrocytter og mikroglia og deres potentielle forbindelse med autismespektrumforstyrrelser. Front Cell Neurosci 10:21. https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00021
426. Pierce S, Kadlaskar G, Edmondson DA, McNally Keehn R, Dydak U, Keehn B (2021) Sammenhænge mellem sensorisk bearbejdning og elektrofysiologiske og neurokemiske målinger hos børn med ASD: et EEG-MRS-studie. J Neurodev Disord 13:1–11. https://doi.org/10.1186/s11689-020-09351-0
427. Ploog BO (2023) Theory of Mind i autisme. I A. El Idrissi & D. McCloskey (red.), Neurobiologi af autismespektrumforstyrrelser (s. 23-35). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-031-42383-3_2
428. Plotkin S, Gerber JS, Offit PA (2009) Vacciner og autisme: en fortælling om skiftende hypoteser. Clin Infect Dis 48(4):456–461. https://doi.org/10.1086/596476
429. Pociÿtÿ A, Pivoriÿnas A, Verkhratsky A (2024) Astrocytter regulerer dynamisk blod-hjerne-barrieren i den sunde hjerne. Neural Regen Res 19(4):709–710. https://doi.org/10.4103/1673-5374.382248
430. Poling JS, Frye RE, Shoffner J, Zimmerman AW (2006) Udviklingsregression og mitokondriel dysfunktion hos et barn med autisme. J Child Neurol 21(2):170–172. https://doi.org/10.1177/08830738060210021401
431. Politte LC, Howe Y, Nowinski L, Palumbo M, McDougle CJ (2015) Evidensbaserede behandlinger for autismespektrumforstyrrelser. Curr Treat Options Psychiatry 2(1):38–56. https://doi.org/10.1007/s40501-015-0031-z
432. Pourgholaminejad A, Tahmasebinia F (2019) Th17-cellernes rolle i immunopatogenesen af neuroinflammatoriske lidelser. I H. Mitoma & M. Manto (red.), Neuroimmune sygdomme: Fra celler til den levende hjerne (s. 83–107). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-19515-1_3
433. Pretzsch CM, Schäfer T, Lombardo MV, Warrier V, Mann C, Bletsch A et al (2022) Neurobiologiske korrelater af ændring i adaptiv adfærd hos autister. Am J Psychiatry 179(5):336–349. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.21070711
434. Prüss H (2021) Autoantistoffer ved neurologisk sygdom. Nat Rev Immunol 21(12):798–813. https://doi.org/10.1038/s41577-021-00543-w
435. Pu Y, Yang J, Chang L, Qu Y, Wang S, Zhang K et al (2020) Maternal glyphosateksponering forårsager autismelignende adfærd hos afkommet gennem øget ekspression af opløselig epoxidhydrolase. Proc Natl Acad Sci USA 117(21):11753–11759. https://doi.org/10.1073/pnas.1922287117
436. Pulikkan J, Mazumder A, Grace T (2019) Tarmmikrobiomets rolle i autismespektrumforstyrrelser. Reviews on Bio-marker Studies in Psychiatric & Neurodegenerative Disorders, 253–269. https://doi.org/10.1007/978-3-030-05542-4_13
437. Puricelli C, Rolla R, Gigliotti L, Boggio E, Beltrami E, Dian-zani U, Keller R (2022) Tarm-hjerne-immunaksen i autismespektrumforstyrrelser: en state-of-art rapport. Front Psykiatri. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.755171
438. Qi H (2023) Neuroimmunologi: oversigter og perspektiver på nylige fremskridt. Cell Mol Immunol 20(11):1257–1258. https://doi.org/10.1038/s41423-023-01092-z
439. Rabinovici GD, Stephens ML, Possin KL (2015) Executive dys-function. Kontinuum (Minneap Minn). https://doi.org/10.1212/01.CON.0000466658.05156.54
440. Ramautar R, Berger R, van der Greef J, Hankemeier T (2013) Menneskelig metabolomik: strategier til at forstå biologi. Curr Opin Chem Biol 17(5):841–846. https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2013.06.015

Machine Translated by Google

441. Ramsay DS, Woods SC (2014) Afklaring af homeostasens og allostasens roller i fysiologisk regulering. Psychol Rev 121(2):225–247. https://doi.org/10.1037/a0035942
442. Randolph-Gips M, Srinivasan P (2012) Modellering af autisme: en systembiologisk tilgang. J Clin Bioinform 2(1):17. https://doi.org/10.1186/2043-9113-2-17
443. Reemst K, Noctor SC, Lucassen PJ, Hol EM (2016) Mikroglias og astrocytters uundværlige roller under hjerneudvikling. Front Hum Neurosci 10:566. https://doi.org/10.3389/fnum.2016.00566
444. Reid G, Younes JA, Van der Mei HC, Gloor GB, Knight R, Busscher HJ (2011) Genopretning af mikrobiota: naturlig og suppleret genopretning af humane mikrobielle samfund. Nat Rev Microbiol 9(1):27–38. https://doi.org/10.1038/nrmicro2473
445. Renz H, Holt PG, Inouye M, Logan AC, Prescott SL, Sly PD (2017) Et eksposomperspektiv: tidlige livsbegivenheder og immunudvikling i en verden i forandring. J Allergy Clin Immunol 140(1):24–40. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.015
446. Réthelyi JM, Vincze K, Schall D, Glennon J, Berkel S (2023) Insulin/IGF1-signaleringens rolle i neurologiske udviklingsmæssige og neuropsykiatriske lidelser – beviser fra humane neuronale cellemodeller. Neurosci Biobehav Rev. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105330
447. Ribatti D (2015) Mastcellers afgørende rolle i ændringer i blod-hjerne-barrieren. Exp Cell Res 338(1):119–125. https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2015.05.013
448. Ribeiro S (2018) Hele organismer eller rene forbindelser? Entourage-effekt versus lægemiddelspecificitet. I BC Labate & C. Cavnar (red.), Plant Medicines, Healing & Psychedelic Science: Cult-tural Perspectives (s. 133–149). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-76720-8_8
449. Rice C (2009) Prævalens af autismespektrumforstyrrelser: Overvågningsnetværk for autisme og udviklingshæmninger, USA, 2006. Ugentlig rapport om sygelighed og dødelighed. Overvågningsresuméer. Bind 58, nummer ss-10. Centers for Disease Control and Prevention. https://eric.ed.gov/?id=ED508122
450. Riikonen R (2017) Insulinlignende vækstfaktorer i patogenesen af neurologiske sygdomme hos børn. Int J Mol Sci 18(10):2056. https://doi.org/10.3390/ijms18102056
451. Robertson JM (2002) Den astrocentriske hypotese: astrocytters foreslåede rolle i bevidsthed og hukommelsesdannelse. J Physiol-Paris 96(3):251–255. https://doi.org/10.1016/S0928-4257(02)00013-X
452. Rogers SJ, Cook I, Meryl A (2005) Imitation og leg hos autister. I: Volkmar FR, Paul R, Klin A, Cohen D (red.) Håndbog om autisme og gennemgribende udviklingsforstyrrelser 1. Wiley Online Library, s. 382–405. https://doi.org/10.1002/9780470939345.kap. 14
453. Romagnani S (1999) Th1/Th2-celler. Inflamm Bowel Dis 5(4):285–294. https://doi.org/10.1097/00054725-199911000-00009
454. Rook GAW (2012) Hygiejnehypotese og autoimmune sygdomme. Clin Rev Allergy Immunol 42(1):5–15. https://doi.org/10.1007/s12016-011-8285-8
455. Rosen NE, Lord C, Volkmar FR (2021) Diagnosen autisme: fra Kanner til DSM-III til DSM-5 og videre. J Autism Dev Disord 51:4253–4270. https://doi.org/10.1007/s10803-021-04904-1
456. Rosin JM, Kurrasch DM (2019) Nye roller for hypothalamiske mikroglia som regulatorer af fysiologisk homeostase. Front Neu-roendocrinol 54:100748. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100748
457. Rossignol DA, Frye RE (2012) En gennemgang af forskningstendenser inden for fysiologiske abnormiteter i autismespektrumforstyrrelser: immun dysregulering, inflammation, oxidativ stress, mitokondriel dysfunktion og eksponering for miljøtoksiske stoffer. Mol Psykiatri 17(4):389–401. https://doi.org/10.1038/mp.2011.165
458. Rossignol DA, Frye RE (2014) Beviser der forbinder oxidativ stress, mitokondriel dysfunktion og inflammation i hjernen hos personer med autisme. Front Physiol 5:150. https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00150
459. Rubenstein JL, Merzenich MM (2003) Model for autisme: øget forhold mellem excitation/hæmning i centrale neurale systemer. Gener Hjerneadfærd 2(5):255–267. https://doi.org/10.1034/j.1601-183X.2003.00037.x
460. Rucklidge JJ, Johnstone JM, Kaplan BJ (2021) Ernæring giver det essentielle fundament for optimering af mental sundhed. Evid Based Pract Child Adolesc Ment Health 6(1):131–154. https://doi.org/10.1080/23794925.2021.1875342
461. Rueda-Ruzafa L, Cruz F, Roman P, Cardona D (2019) Tarmmikrobiota og neurologiske effekter af glyphosat. Neurotoxicology 75:1–8. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.08.006
462. Saad K, Zahran AM, Elsayh KI, Abdel-Rahman AA, Al-Atram AA, Hussein A, El-Gendy YG (2017) Hyppigheden af dendritiske celler og deres ekspression af kostimulerende molekyler hos børn med autismespektrumforstyrrelser. J Autism Dev Disord 47(9):2671–2678. https://doi.org/10.1007/s10803-017-3190-5
463. Safari-Alighiarloo N, Taghizadeh M, Rezaei tavirani M, Goliaei B, Peyvandi A (2014) Protein-protein-interaktionsnetværk (PPI) og komplekse sygdomme. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 7:17–31
464. Salmond C, De Haan M, Friston K, Gadian D, Vargha-Khadem F (2003) Undersøgelse af individuelle forskelle i hjerneabnormaliteter hos autister. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 358(1430):405–413. https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1210
465. Salter MW, Stevens B (2017) Mikroglia fremstår som centrale aktører i hjernesygdomme. Nat Med 23(9):1018–1027. https://doi.org/10.1038/nm.4397
466. Samanipour S, Barron LP, van Herwerden D, Praetorius A, Thomas KV, O'Brien JW (2024) Udforskning af eksposomets kemiske rum: hvor langt er vi nået? JACS Au 4(7):2412–2425. https://doi.org/10.1021/jacsau.4c00220
467. Samsam M, Ahangari R, Naser SA (2014) Patofysiologi af autismespektrumforstyrrelser: et nyt blik på gastrointestinal involvering og immunforsvarets ubalance. World J Gastroenterol 20(29):9942. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i29.9942
468. Samsel A, Seneff S (2013) Glyphosats undertrykkelse af cytokrom P450-enzymer og aminosyrebiosyntese af tarmmikrobiomet: veje til moderne sygdomme. Entropy 15(4):1416–1463. https://doi.org/10.3390/e15041416
469. Sánchez-Ramón S, Faure F (2020) Selvet og hjernen. Immunmetaforen. Front Psychiatry 11:540676. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.540676
470. Santarone ME, Zambrano S, Zanotta N, Mani E, Minghetti S, Pozzi M, Zucca C (2023) EEG-træk i autismespektrumforstyrrelse: en retrospektiv analyse i en kohorte af førskolebørn. Hjernevidenskab 13(2):345. https://doi.org/10.3390/brainsci13020345
471. Saresella M, Piancone F, Marventano I, Zoppis M, Hernis A, Zanette M et al. (2016) Flere inflammasomkomplekser aktiveres ved autismespektrumforstyrrelser. Brain Behav Immun 57:125–133. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.03.009
472. Schroder K, Tschopp J (2010) Inflammasomerne. Cell 140(6):821–832. https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.040
473. Schwartz M, Cahalon L (2022) Den onde cirkel, der styrer forholdet mellem hjerne og immunsystem ved neurodegenerative sygdomme. Curr Opin Immunol 76:102182. https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.102182
474. Segal Y, Shoenfeld Y (2018) Vaccineinduceret autoimmunitet: molekylær efterlignings og immunkrydsreaktions rolle. Cell Mol Immunol 15(6):586–594. https://doi.org/10.1038/cmi.2017.151

Machine Translated by Google

475. Seneff S, Kyriakopoulos AM, Nigh G (2024) Er autisme et PIN1-mangelsyndrom? En foreslået ætiologisk rolle for glyphosat. J Neurochem. https://doi.org/10.1111/jnc.16140

476. Seneff S, Orlando L (2018) Glyphosatsubstitution for glycin under proteinsyntese som en årsagsfaktor i mesoamerikansk nefropati. J Environ Anal Toxicol 8(1):541. https://doi.org/10.4172/2161-0525.1000541

477. Serrano-Pozo A (2018) Encefalopati. I Wiley-håndbogen om det aldrende sind og hjerne (s. 553–590). https://doi.org/10.1002/9781118772034.ch25

478. Shah PA, Park CJ, Shaughnessy MP, Cowles RA (2021) Ser-otonin som et mitogen i mave-tarmkanalen: et nyt blik på et velkendt molekyle i en ny rolle. Cell Mol Gastroenterol Hepatol 12(3):1093–1104. https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.05.008

479. Shahar O, Botvinnik A, Shwartz A, Lerer E, Golding P, Buko A et al (2024) Effekt af kemisk syntetiseret psilocybin og psykedelisk svampeekstrakt på molekylære og metaboliske profiler i musehjerne. Mol Psychiatry. https://doi.org/10.1038/s41380-024-02477-w

480. Shahbazi R, Sharifzad F, Bagheri R, Alsadi N, Yasavoli-Sharahi H, Matar C (2021) Antiinflammatoriske og immunmodulerende egenskaber af fermenterede plantefødevarer. Næringsstoffer. https://doi.org/10.3390/nu13051516

481. Shajib MS, Baranov A, Khan WI (2017) Forskellige virkninger af tarmafledt serotonin i tarmbetændelse. ACS Chem Neuro-sci 8(5):920–931. https://doi.org/10.1021/acschemneuro.6b00414

482. Shaw CA, Seneff S, Kette SD, Tomljenovic L, Oller JJW, Davidson RM (2014) Aluminium-induceret entropi i biologiske systemer: implikationer for neurologisk sygdom. J Toxicol 2014(1):491316. https://doi.org/10.1155/2014/491316

483. Shaw JC, Crombie GK, Palliser HK, Hirst JJ (2021) Nedsat oligodendrocytudvikling efter for tidlig fødsel: fremme af GABAerg virkning for at forbedre resultaterne. Front Pediatr 9:618052. https://doi.org/10.3389/fped.2021.618052

484. Shaw KA (2025) Prævalens og tidlig identifikation af autismespektrumforstyrrelser blandt børn i alderen 4 og 8 år - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 16 steder, USA, 2022. MMWR Surveill Summ. https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7402a1

485. Shin YW, Lee ST, Park KI, Jung KH, Jung KY, Lee SK, Chu K (2018) Behandlingsstrategier for autoimmun encefalitis. Ther Adv Neurol Disord 11:1756285617722347. https://doi.org/10.1177/1756285617722347

486. Siegel M, Milligan B, Chemelski B, Payne D, Ellsworth B, Harmon J et al. (2014) Specialiseret indlæggelsespsykiatri for alvorlige adfærdsforstyrrelser hos autister og intellektuelle handicap. J Autisme Udviklingsforstyrrelse 44:3026–3032. https://doi.org/10.1007/s10803-014-2157-z

487. Sies H (2015) Oxidativ stress: et koncept i redoxbiologi og medicin. Redox Biol 4:180–183. https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002

488. da Silveira CMS, Campos LMG, Fadini CC, Anderson G, Markus RP, Pinato L (2021) Forstyrret natlig melatonin hos autister: sammenhæng med tumornekrosefaktor og søvnforstyrrelser. J Pineal Res 70(3):e12715. https://doi.org/10.1111/jpi.12715

489. Simons M, Levin J, Dichgans M (2023) Vippepunkter i neu-rodegeneration. Neuron. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.05.031

490. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S (2019) Oxidativ stress: en nøglemodulator i neurodegenerative sygdomme. Molekyler. https://doi.org/10.3390/molecules24081583

491. Singletary WM (2015) En integrativ model for autismespektrumforstyrrelse: ASD som en neurobiologisk lidelse hos erfarne Miljøafsavn, tidlig livsstress og allostatisk overbelastning. Neuropsychoanalysis 17(2):81–119. https://doi.org/10.1080/15294145.2015.1092334

492. Siniscalco D, Bradstreet JJ, Antonucci N (2013) Terapeutisk rolle af hæmatopoietiske stamceller i inflammation relateret til autismespektrumforstyrrelser. Front Immunol 4. https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00140

493. Sloan SA, Barres BA (2014) Mekanismer for astrocytudvikling og deres bidrag til neurologiske udviklingsforstyrrelser. Curr Opin Neurobiol 27:75–81. https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.03.005

494. Smith A, Storti S, Lukose R, Kulesza JRJ (2019) Strukturelle og funktionelle aberrationer i den auditive hjernestamme ved autismespektrumforstyrrelse. J Osteopath Med 119(1):41–50. https://doi.org/10.7556/jaoa.2019.007

495. Smyth MJ, Godfrey DI, Trapani JA (2001) Et nyt blik på tumorimmunovervågning og immunterapi. Nat Immunol 2(4):293–299. https://doi.org/10.1038/86297

496. Ssucharewa GE (1926) Die schizoiden Psychopathien im Kinde-salter. (Del 1 af 2). Eur Neurol 60(3-4):235-247. https://doi.org/10.1159/000190478

497. Starr A, Amlie RN, Martin WH, Sanders S (1977) Udvikling af auditiv funktion hos nyfødte spædbørn afsløret af auditive hjernestammepotentialer. Pediatrics 60(6):831–839. https://doi.org/10.1542/peds.60.6.831

498. Stein Y, Hänninen O, Huttunen P, Ahonen M, Ekman R (2015) Elektromagnetisk stråling og sundhed: Menneskelige indikatorer. I R. H. Armon & O. Hänninen (red.), Environmental Indicators (s. 1025–1046). Dordrecht: Springer, Holland. https://doi.org/10.1007/978-94-017-9499-2_57

499. Steinman G (2015) Plausibel ætiologi for hjernedysconnectivitet hos autister – gennemgang og prospekt. Med Hypotheses 85(4):405–407. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.06.018

500. Steinman G, Mankuta D (2013) Insulinlignende vækstfaktor og ætiologien af autisme. Med Hypotheses 80(4):475–480. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.01.010

501. Stilling RM, Bordenstein SR, Dinan TG, Cryan JF (2014) Venner med sociale fordele: interaktioner mellem vært og mikrobe som en drivkraft for hjernens evolution og udvikling? Front Cell Infection Microbiol 4. https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00147

502. Stinson LF, Boyce MC, Payne MS, Keelan JA (2019) Den ikke-så-sterile livmoder: bevis for, at det menneskelige foster udsættes for bakterier før fødslen. Front Microbiol. https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01124

503. Stinson LF, Payne MS, Keelan JA (2017) Plantning af frøet: oprindelse, sammensætning og postnatal sundhedsmæssig betydning af den føtale gastrointestinale mikrobiota. Crit Rev Microbiol 43(3):352–369. https://doi.org/10.1080/1040841X.2016.1211088

504. Stojsavljeviÿ A, Lakiÿeviÿ N, Pavloviÿ S (2023) Kviksølv og autismespektrumforstyrrelse: udforskning af sammenhængen gennem en omfattende gennemgang og metaanalyse. Biomedicines 11(12):3344. https://doi.org/10.3390/biomedicines11123344

505. Storch EA, Arnold EB, Lewin AB, Nadeau JM, Jones AM, De Nadai AS et al. (2013) Effekten af kognitiv adfærdsterapi versus behandling som sædvanlig for angst hos børn med autismespektrumforstyrrelser: et randomiseret, kontrolleret forsøg. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 52(2):132-142.e2. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.11.007

506. Strandwitz P (2018) Neurotransmittermodulation af tarmmikrobiotaen. Where Gut Meets Brain 1693:128–133. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.015

507. Strati F, Cavalieri D, Albanese D, De Felice C, Donati C, Hayek J et al (2017) Nye beviser på den ændrede tarmmikrobiota i autismespektrumforstyrrelser. Mikrobiom. https://doi.org/10.1186/s40168-017-0242-1

Machine Translated by Google

508. Streng ML, Krook-Magnuson E (2021) Lillehjernen og epilepsi. Epilepsiadfærd. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.106909
509. Stubbs EG, Crawford ML, Burger DR, Vandenbark AA (1977) Nedsat lymfocytresponsivitet hos autistiske børn. J Autism Child Schizophr 7(1):49–55. https://doi.org/10.1007/BF01531114
510. Su LD, Xu FX, Wang XT, Cai XY, Shen Y (2021) Cerebellar dysfunktion, cerebro-cerebellar konnektivitet og autismespektrumforstyrrelser. Neuroscience 462:320–327. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.05.028
511. Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Futatsubashi M, Takebayashi K, Mori N (2013) Mikroglial aktivering hos unge voksne med autismespektrumforstyrrelse. JAMA Psychiatr 70(1):49–58. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.272
512. Swatzyna RJ, Boutros NN, Genovese AC, MacInerney EK, Roark AJ, Kozlowski GP (2019) Elektroencefalogram (EEG) for børn med autismespektrumforstyrrelse: evidensmæssige overvejelser ved rutinemæssig screening. Eur Child Adolesc Psychiatry 28(5):615–624. https://doi.org/10.1007/s00787-018-1225-x
513. Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV (2019) Blod-hjerne-barrieren: fra fysiologi til sygdom og tilbage. Physiol Rev 99(1):21–78. https://doi.org/10.1152/physrev.00050.2017
514. Sweeten TL, Posey DJ, Shekhar A, McDougle CJ (2002) Amygdala og relaterede strukturer i autismens patofysiologi. Funct Role Specif Syst Within Extended Amygdala Hypothalamus 71(3):449–455. https://doi.org/10.1016/S0091-3057(01)00697-9
515. Tahmasebinia F, Pourgholaminejad A (2017) Th17-cellernes rolle i autoinflammatoriske neurologiske lidelser. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 79:408–416. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.07.023
516. Taniya MA, Chung HJ, Al Mamun A, Alam S, Aziz MA, Emon NU et al. (2022) Tarmmikrobiomets rolle i autismespektrumforstyrrelser og dets terapeutiske regulering. Front Cell Infect Microbiol 12:915701. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.915701
517. Tarabeux J, Kebir O, Gauthier J, Hamdan FF, Xiong L, Piton A et al (2011) Sjældne mutationer i N-methyl-D-aspartatglutamatreceptorer ved autismespektrumforstyrrelser og skizofreni. Transl Psychiatry 1(11):e55. https://doi.org/10.1038/tp.2011.52
518. Tarnowska K, Gruczyÿska-Sÿkowska E, Kowalska D, Majewska E, Kozÿowska M, Winkler R (2023) Opioidoverskudsteorien i autismespektrumforstyrrelser - er det værd at undersøge nærmere? Crit Rev Food Sci Nutr 63(19):3980–3993. https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1996329
519. Tartaglione AM, Camoni L, Calamandrei G, Chiarotti F, Ven-erosi A (2024) Miljøforurenende stoffers bidrag til risikoen for autisme og andre neurologiske udviklingsforstyrrelser: en systematisk gennemgang af case-control-studier. Neurosci Biobehav Rev 164:105815. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2024.105815
520. Taylor JL, Corbett BA (2014) En gennemgang af kortisols rytme og responsivitet hos personer med autismespektrumforstyrrelser. Psychoneuroendocrinology 49:207–228. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.07.015
521. Terrabuio E, Zenaro E, Constantin G (2023) CD8+ T-celle-komponentens rolle i aldring og neurodegenerative lidelser. Front Immunol 14:1233870. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1233870
522. Tetreault NA, Hakeem AY, Jiang S, Williams BA, Allman E, Wold BJ, Allman JM (2012) Mikroglia i hjernebarken ved autisme. J Autism Dev Disord 42(12):2569–2584. https://doi.org/10.1007/s10803-012-1513-0
523. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R (2017) De mange veje til autoimmunitet. Nat Immunol 18(7):716–724. https://doi.org/10.1038/ni.3731
524. Theoharides T, Tsilioni I, Patel A, Doyle R (2016) Atopiske sygdomme og inflammation i hjernen i patogenesen af autismespektrumforstyrrelser. Transl Psychiatry 6(6):e844. https://doi.org/10.1038/tp.2016.77
525. Theoharides TC, Angelidou A, Alysandratos KD, Zhang B, Asadi S, Francis K et al. (2012) Mastcelleaktivering og autisme. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Dis-ease 1822(1):34-41. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2010.12.017
526. Theoharides TC, Doyle R (2008) Autisme, tarm-blod-hjerne-barriere og mastceller. J Clin Psychopharmacol 28(5):479–483. https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e3181845f48
527. Theoharides TC, Kavalioti M, Tsilioni I (2019) Mastceller, stress, frygt og autismespektrumforstyrrelse. Int J Mol Sci 20(15):3611. https://doi.org/10.3390/ijms20153611
528. Theoharides TC, Stewart JM, Panagiotidou S, Melamed I (2016) Mastceller, hjernebetændelse og autisme. Eur J Pharmacol 778:96–102. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.03.086
529. Thomson AR, Pasanta D, Arichi T, Puts NA (2024) Neurometabolitforskelle i autisme vurderet med magnetisk resonansspektroskopi: en systematisk gennemgang og metaanalyse. Neurosci Biobehav Rev 162:105728. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2024.105728
530. Tillisch K, Wang Z, Kilpatrick L, Holschneider DP, Mayer EA (2008) Undersøgelse af hjerne-tarm-aksen med farmakologisk billeddannelse. Ann NY Acad Sci 1144(1):256–264. https://doi.org/10.1196/annaler.1418.025
531. Tillmann T, Gibson AR, Scott G, Harrison O, Dominiczak A, Hanlon P (2015) Systemmedicin 2.0: potentielle fordele ved at kombinere elektroniske sundhedsjournaler med systemvidenskabelige modeller. J Med Internet Res 17(3):e64. https://doi.org/10.2196/jmir.3082
532. Toledano MP, Sean J (2015) Autoimmun epilepsi. Semin Neu-rol 35(03):245–258. https://doi.org/10.1055/s-0035-1552625
533. Tomova A, Husarova V, Lakatosova S, Bakos J, Vlkova B, Babinska K, Ostatnikova D (2015) Gastrointestinal mikrobiota hos børn med autisme i Slovakiet. Physiol Behav 138:179-187. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.10.033
534. Toomey R, Kang HK, Karlinsky J, Baker DG, Vasterling JJ, Alpern R et al. (2007) Amerikanske Golfkrigsveteraners mentale sundhed 10 år efter krigen. Br J Psychiatry 190(5):385–393. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.105.019539
535. Tordjman S, Celume MP, Denis L, Motillon T, Keromnes G (2019) Omformulering af skizofreni og autisme som kropslige selvbevidsthedsforstyrrelser, der fører til et underskud af teori om sind og empati med sociale kommunikationsvanskeligheder. Neurosci Biobehav Rev 103:401–413. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.04.007
536. Tordjman S, Somogyi E, Coulon N, Kermarrec S, Cohen D, Bronsard G et al (2014) Gen× Miljø-interaktioner i autismespektrumforstyrrelser: epigenetiske mekanismers rolle. Front Psych 5:53. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2014.00053
537. Torres EB, Denisova K (2016) Motorstøj er et rigt signal i autismeforskning og farmakologiske behandlinger. Sci Rep 6(1):37422. https://doi.org/10.1038/srep37422
538. Torres EB, Varkey H, Vero J, London E, Phan H, Kittler P, Simpson EA (2023) Sansningsekkoer: tidsmæssig forskydning i auditive hjernestammeresponser som den tidligste markør for neuroudviklingsmæssig afsporing. PNAS Nexus 2(2):pgac315. https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgac315
539. Tuchman R, Moshé SL, Rapin I (2009) Krampebevægelser i retning af autismens patofysiologi. Brain Dev 31(2):95–103. https://doi.org/10.1016/j.braindev.2008.09.009
540. Tzang RF, Chang CH, Chang YC, Lane HY (2019) Autisme forbundet med anti-NMDAR encephalitis: glutamatrelateret

Machine Translated by Google

terapi. Frontpsykiatri. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00440

541. Üçok A, Gaebel W (2008) Bivirkninger af atypiske antipsykotika: en kort oversigt. World Psychiatry 7(1):58–62. https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2008.tb00154.x
542. Uhlhaas P, Pipa G, Lima B, Melloni L, Neuenschwander S, Nikoliÿ D, Singer W (2009) Neural synkroni i kortikale netværk: historie, koncept og nuværende status. Front Integr Neurosci 3:543. https://doi.org/10.3389/neuro.07.017.2009
543. Uhlhaas PJ, Singer W (2006) Neural synkroni i hjernesygdomme: relevans for kognitive dysfunktioner og patofysiologi. Neuron 52(1):155–168. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.020
544. Uhlhaas PJ, Singer W (2010) Unormale neurale oscillationer og synkronisering ved skizofreni. Nat Rev Neurosci 11(2):100–113. https://doi.org/10.1038/nrn2774
545. Ullah F, Kaelber DC (2021) Brug af store aggregerede, anonymiserede elektroniske patientjournaldata til at bestemme prævalensen af almindelige kroniske sygdomme hos pædiatriske patienter, der besøgte praktiserende lægeklinikker. Acad Pediatr 21(6):1084–1093. https://doi.org/10.1016/j.acap.2021.05.007
546. Usui N, Kobayashi H, Shimada S (2023) Neuroinflammation og oxidativ stress i patogenesen af autismespektrumforstyrrelse. Int J Mol Sci 24(6):5487. https://doi.org/10.3390/ijms24065487
547. Vakilzadeh G, Martinez-Cerdeño V (2023) Patologi og astrocytter i autisme. Neuropsychiatr Dis Treat. https://doi.org/10.2147/NDT.S390053
548. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA (2005) Neuroglial aktivering og neuroinflammation i hjernen hos patienter med autisme. Ann Neurol 57(1):67–81. https://doi.org/10.1002/ana.20315
549. Venkatasubramanian G (2015) Forståelse af skizofreni som en bevidsthedsforstyrrelse: biologiske korrelater og translationelle implikationer fra kvanteteoriens perspektiver. Clin Psychop-harmacol Neurosci 13(1):36–47. https://doi.org/10.9758/cpn.2015.13.1.36
550. Verkhratsky A, Nedergaard M (2018) Physiology of astroglia. Physiol Rev 98(1):239–389. https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2016
551. Vermeulen R, Schymanski EL, Barabási AL, Miller GW (2020) Eksposomet og sundhed: hvor kemi møder biologi. Sci-ence 367(6476):392–396. https://doi.org/10.1126/science.aay3164
552. Vicedo M (2024) Ud over søgen efter den første opdager af autisme. Front Psychiatry 15:1266486. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1266486
553. Victoria HK, Caldwell C (2013) Åndedrætsarbejde i kropspsykoterapi: kliniske anvendelser. Body Mov Dance Psychother 8(4):216–228. https://doi.org/10.1080/17432979.2013.828657
554. Vineis P, Robinson O, Chadeau-Hyam M, Dehghan A, Mudway I, Dagnino S (2020) Hvad er nyt i eksposomet? Environ Int 143:105887. https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105887
555. Vivier E, Raulet DH, Moretta A, Caligiuri MA, Zitvogel L, Lanier LL et al (2011) Medfødt eller adaptiv immunitet? Eksemplet på naturlige dræberceller. Science 331(6013):44-49. https://doi.org/10.1126/science.1198687
556. Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S (2008) Funktioner af naturlige dræberceller. Nat Immunol 9(5):503–510. https://doi.org/10.1038/ni1582
557. Vojdani A, Mumper E, Granpeesheh D, Mielke L, Traver D, Bock K et al. (2008) Lav cytotoksisk aktivitet af naturlige dræberceller ved autisme: glutathions, IL-2s og IL-15s rolle. J Neuroim-munol 205(1–2):148–154. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.09.005
558. Volkmar FR, Nelson DS (1990) Anfaldsforstyrrelser hos autister. J Am Acad Børne- og Ungdomspsykiatri 29(1):127–129. https://doi.org/10.1097/00004583-199001000-00020
559. Volterra A, Meldolesi J (2005) Astrocytter, fra hjernelim til kommunikationselementer: revolutionen fortsætter. Nat Rev Neurosci 6(8):626–640. https://doi.org/10.1038/nrn1722
560. Wakefield A (2002) Tarm-hjerne-aksen i udviklingsforstyrrelser i barndommen. J Pediatr Gastroenterol Nutr 34(Suppl 1):S14–S17. https://doi.org/10.1097/00005176-20020 5001-00004
561. Wakefield AJ, Puleston JM, Montgomery SM, Anthony A, O'Leary JJ, Murch SH (2002) Begrebet entero-kolon encefalopati, autisme og opioidreceptorligander. Aliment Pharmacol Ther 16(4):663–674. https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01206.x
562. Walsh L, Hill C, Ross RP (2023) Virkningen af glyphosat (Round-up™) på sammensætningen og funktionaliteten af tarmmikrobiomet. Gut Microbes 15(2):2263935. https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2263935
563. Wan M, Ding L, Wang D, Han J, Gao P (2020) Serotonin: en potent immuncellemodulator i autoimmune sygdomme. Front Immunol. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00186
564. Wang T, Sternes PR, Guo XK, Zhao H, Xu C, Xu H (2024) Autoimmune sygdomme udviser fælles ændringer i tarmfloraen. Rheumatology 63(3):856–865. https://doi.org/10.1093/reumatologi/kead364
565. Ward JH, Weir E, Allison C, Baron-Cohen S (2023) Øget forekomst af kroniske fysiske helbredsproblemer på tværs af alle organsystemer hos autistiske unge og voksne. Mol Autism 14(1):35. https://doi.org/10.1186/s13229-023-00565-2
566. Ward LM (2011) Den thalamiske dynamiske kerneteori om bevidst oplevelse. Conscious Cogn 20(2):464–486. https://doi.org/10.1016/j.concog.2011.01.007
567. Warren RP, Foster A, Margaretten NC (1987) Reduceret aktivitet af naturlige dræberceller ved autisme. J Am Acad Child Adolesc Psychi-atry 26(3):333–335. https://doi.org/10.1097/00004583-198705000-00008
568. Way H, Williams G, Hausman-Cohen S, Reeder J (2021) Genomik som et klinisk beslutningsstøtteværktøj: vellykket proof of concept for forbedrede ASD-resultater. J Pers Med 11(7):596. https://doi.org/10.3390/jpm11070596
569. Wegiel J, Chadman K, London E, Wisniewski T, Wegiel J (2024) Det serotonerge systems bidrag til udviklingsmæssige hjerneabnormaliteter ved autismespektrumforstyrrelser. Autism Res 17(7):1300–1321. https://doi.org/10.1002/aur.3123
570. Weinberg SE, Sena LA, Chandel NS (2015) Mitokondrier i reguleringen af medfødt og adaptiv immunitet. Immunity 42(3):406–417
571. Weitlauf AS, Gotham KO, Vehorn AC, Warren ZE (2014) Kort rapport: DSM-5 "støtteniveauer": en kommentar til afvigende opfattelser af sværhedsgraden af autismespektrumforstyrrelser. J Autism Dev Disord 44(2):471–476. https://doi.org/10.1007/s10803-013-1882-z
572. Wen Y, Alshikho MJ, Herbert MR (2016) Analyser af signalvejsnetværk for autisme afslører multisysteminvolvering, store overlap med andre sygdomme og konvergens omkring MAPK- og calciumsignalering. PLoS One 11(4):e0153329. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153329
573. Wen Y, Herbert MR (2017) Forbinder prikkerne: Overlap mellem autisme og kræft antyder mulige fælles mekanismer vedrørende signalveje relateret til metaboliske ændringer. Med Hypotheses 103:118–123. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.05.004
574. Werling DM (2016) Kønsdifferentiel biologis rolle i risikoen for autismespektrumforstyrrelse. Biol Sex Differ 7(1):58. https://doi.org/10.1186/s13293-016-0112-8

Machine Translated by Google

575. Werner E, Dawson G (2005) Validering af fænomenet autistisk regression ved hjælp af hjemmevideobånd. Arch Gen Psychiatry 62(8):889–895. https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.8.889

576. West L, Brunssen SH, Waldrop J (2009) Gennemgang af evidensen for behandling af børn med autisme med selektive serotonin genoptagelseshæmmere. J Spec Pediatr Nurs 14(3):183–191. https://doi.org/10.1111/j.1744-6155.2009.00196.x

577. West L, Waldrop J, Brunssen S (2009) Farmakologisk behandling af kernefunktionsnedsættelser og tilhørende symptomer på autisme hos børn. J Pediatr Health Care 23(2):75–89. https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2008.12.001

578. White JF (2003) Intestinal patofysiologi ved autisme. Exp Biol Med 228(6):639–649. https://doi.org/10.1177/153537020322800601

579. Whiteley P, Carr K, Shattock P (2019) Er autisme medfødt og livslangt for alle? Neuropsychiatr Dis Treat. https://doi.org/10.2147/NDT.S221901

580. Wild CP (2005) Supplementering af genomet med et "expo-some": den enestående udfordring ved måling af miljøeksponering i molekylær epidemiologi. Cancer Epidemiol Biomark Prev 14(8):1847–1850. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0456

581. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA (2016) Guillain-Barré syndrom. Lancet 388(10045):717-727. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00339-1

582. Wills S, Cabanlit M, Bennett J, Ashwood P, Amaral DG, Van de Water J (2009) Påvisning af autoantistoffer mod neurale celler i lillehjernen i plasmaet hos personer med autismespektrumforstyrrelser. Brain Behav Immun 23(1):64–74. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.07.007

583. Witkamp RF, van Norren K (2018) Lad din mad være din medicin…. når det er muligt. Eur J Pharmacol 836:102-114. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.06.026

584. Wood JD, Alpers DH, Andrews PLR (1999) Grundlæggende neurogastroenterologi. Gut 45(2):II6. https://doi.org/10.1136/gut.45.2008.ii6

585. Wood JJ, Kendall PC, Wood KS, Kerns CM, Seltzer M, Small BJ et al. (2020) Kognitive adfærdsbehandlinger for angst hos børn med autismespektrumforstyrrelse: et randomiseret klinisk forsøg. JAMA Psychiat 77(5):474–483. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.4160

586. Wu M, Zheng W, Song X, Bao B, Wang Y, Ramanan D et al (2024) Tarmkomplement induceret af mikrobiotaen bekæmper patogener og skåner kommensale bakterier. Cell. https://doi.org/10.1016/j.celle.2023.12.036

587. Xiong Y, Chen J, Li Y (2023) Mikroglia og astrocytter ligger til grund for neuroinflammation og synaptisk modtagelighed ved autismespektrumforstyrrelse. Front Neurosci 17:1125428. https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1125428

588. Xu G, Snetselaar LG, Jing J, Liu B, Strathearn L, Bao W (2018) Sammenhæng mellem fødevareallergi og andre allergiske tilstande og autismespektrumforstyrrelse hos børn. JAMA Netw Open 1(2):e180279–e180279. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.0279

589. Yavuz BR, Arici MK, Demirel HC, Tsai CJ, Jang H, Nussinov R, Tuncbag N (2023) Neuroudviklingsforstyrrelser og kræftnetværk deler signalveje, men adskiller sig i mekanismer, signalstyrke og resultat. NPJ Genom Med 8(1):37. https://doi.org/10.1038/s41525-023-00377-6

590. Yeung AWK, Heinrich M, Kijjoa A, Tzvetkov NT, Atanasov AG (2020) Den etnofarmakologiske litteratur: en analyse af Videnskabeligt landskab. J Ethnopharmacol 250:112414. https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112414

591. Yngve M, Lidström H (2024) Implementering af informations- og kommunikationsteknologi for at fremme deltagelse i gymnasiejobs for elever med neurologiske udviklingsforstyrrelser. Disabil Rehabil Assist Technol 19(5):2017–2025. https://doi.org/10.1080/17483107.2023.2244978

592. Yong VW, Rivest S (2009) Udnyttelse af det systemiske immunsystem til at helbrede hjernesygdomme. Neuron 64(1):55–60. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.09.035

593. Zanchi MM, Marins K, Zamoner A (2023) Kan pesticideksponering være involveret i den høje forekomst af depression, angst og selvmord blandt landmænd? En systematisk gennemgang. Environ Pollut 331:121888. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.121888

594. Zandman-Goddard G, Peeva E, Shoenfeld Y (2007) Køn og autoimmunitet. Autoimmun Rev 6(6):366–372. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2006.10.001

595. Zhang J, Yuan M, Liu Y, Zhong X, Wu J, Chen W (2025) Bisphenol A-eksponering og neurologiske udviklingsforstyrrelser og -problemer hos børn under 12 år: en systematisk gennemgang og metaanalyse. J Hazard Mater. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2025.137731

596. Zhang JM, An J (2007) Cytokiner, inflammation og smerte. Int Anesthesiol Clin 45(2):27–37

597. Zhang S, Han F, Wang Q, Fan F (2024) Probiotika og præbiotika i behandlingen af autismespektrumforstyrrelser: en narrativ gennemgang. JIN 23(1):20. https://doi.org/10.31083/j.jin2301020

598. Zhang X, Grove J, Gu Y, Buus CK, Nielsen LK, Neufeld SA, ... Warrier V (2025) Polygene og udviklingsmæssige profiler af autisme varierer efter alder ved diagnose. Nature, 1-12. https://doi.org/10.1038/s41586-025-09542-6

599. Zhao MM, Hashimoto K, Yang JJ (2025) Dysbiose i den tidlige mikrobiota som en forbindelse mellem autismespektrumforstyrrelse og Parkinsons sygdom. Molecular Psychiatry 1–3. https://doi.org/10.1038/s41380-025-03281-w

600. Zhu J, Paul WE (2008) CD4 T-celler: skæbner, funktioner og fejl. Blood 112(5):1557–1569. https://doi.org/10.1182/blod-2008-05-078154

601. Ziv Y, Schwartz M (2008) Immunbaseret regulering af voksen neurogenese: implikationer for indlæring og hukommelse. Brain Behav Immun 22(2):167–176. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.08.006

602. Zota AR, Riederer AM, Ettinger AS, Schaider LA, Shine JP, Amarasiriwardena CJ et al (2016) Sammenhænge mellem metaller i boligmiljøer og eksponeringsbiomarkører over tid hos spædbørn, der bor i nærheden af et minedriftspåvirket område. J Expo Sci Environ Epidemiol 26(5):510–519. https://doi.org/10.1038/jes.2015.76

603. Zürcher NR, Bhanot A, McDougle CJ, Hooker JM (2015) En systematisk gennemgang af molekylær billeddannelse (PET og SPECT) i autismespektrumforstyrrelser: nuværende status og fremtidige forskningsmuligheder. Neurosci Biobehav Rev 52:56–73. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.02.002

Udgiverens note Springer Nature forholder sig neutral med hensyn til jurisdiktionelle krav i offentliggjorte kort og institutionelle tilhørsforhold.